

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1931

THÈSE

No

Pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

par

BERNARD DUMAS

Né le onze Juillet 1905, à Poitiers (Vienne)

TRAITEMENT

DES

INFECTIONS A GERMES PYOGÈNES

PAR

L'ASSOCIATION ANTIVIRUS-BACTÉRIOPHAGE

Président : M. LENORMANT, Professeur

ÉDITÉ PAR ÉTABLISSEMENTS A.-G. VILETTE

Société Anonyme au Capital de 1.500.000 francs

4, Rue des Meuniers, MONTREUIL-sous-BOIS (Seine)

1931.



A M. LE DOCTEUR ISELIN

*Qui nous initia à la technique chirurgicale et
qui facilita nos recherches sur le traitement
des infections à germes pyogènes.*

*Nous le remercions des observations qu'il a
bien voulu nous communiquer.*

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR BABONNEIX
M. LE DOCTEUR CATHALA
M. LE DOCTEUR COSTE
M. LE PROFESSEUR LEJARS
M. LE PROFESSEUR MOURE
M. LE DOCTEUR MOUZON
M. LE DOCTEUR PAISSEAU
M. LE PROFESSEUR PROUST
M. LE DOCTEUR ROUILLARD
M. LE PROFESSEUR SERGENT
M. LE DOCTEUR P. E. WEILL

A NOTRE COLLÈGUE ET AMI
M. LE DOCTEUR JAUNEAU

*En souvenir d'une année de collaboration à la
consultation de l'Hopital Saint-Louis.*

INTRODUCTION

Depuis la découverte de D'HÉRELLE, les recherches sur le bactériophage et ses applications ont été très nombreuses, tant en France qu'à l'étranger. Ces recherches ont eu jusqu'ici deux caractères différents: les unes avaient pour but d'étudier le bactériophage lui-même, ses origines et ses propriétés; les autres se proposaient d'appliquer le phénomène de la bactériophagie à la thérapeutique anti-infectieuse.

Les expériences effectuées au laboratoire sont innombrables; elles sont d'ailleurs loin d'être terminées. Il semble qu'à mesure qu'on pénètre plus avant dans ces études, loin de diminuer, la complexité augmente, et actuellement, si certains problèmes paraissent complètement résolus, bien d'autres restent dans l'ombre ou ne présentent pas de solution définitive. Toutes ces recherches sur le bactériophage sont d'autant plus délicates que chaque corpuscule a ses propriétés, qu'il n'existe peut-être pas, comme le dit D'HÉRELLE, deux corpuscules identiques.

L'application du phénomène de la bactériophagie à la clinique, bien qu'ayant donné de magnifiques résultats, a bien souvent déçu. On s'est vite aperçu que les phénomènes ne se passaient pas toujours de la même façon chez le malade qu'au laboratoire. On s'est rendu compte que, si certaines affections guérissaient par le bactériophage, d'autres au contraire résistaient à son action ou récidivaient après guérison. On a cherché la cause de ces insuccès, on a varié les techniques d'application; mais là encore, de nouveaux insuccès sont venus démontrer que les recherches sur l'application thérapeutique du bactériophage n'en sont encore, elles aussi, qu'à leurs débuts.

Quoi qu'il en soit, ces deux ordres de recherches scientifiques et cliniques sont inséparables. Bien souvent la publication de telle expérience ou de tel résultat thérapeutique entraîne une modification non seulement dans la conception du comportement du bactériophage, mais encore dans son application thérapeutique. Les divergences qui peuvent s'observer dans la marche des phénomènes au laboratoire et en clinique montrent qu'il y a, outre le bactériophage d'une part, le microbe infectant de l'autre, un troisième facteur non moins important que les précédents : les humeurs du malade qui, par leur réaction, peuvent empêcher ou retarder la guérison.

Au cours de nos recherches sur le bactériophage, nous avons été amené à nous demander si les méthodes thérapeutiques ayant à leur base le phénomène de la bactériophagie n'étaient pas susceptibles d'être perfectionnées et si l'on ne pourrait pas, par un autre procédé arriver à des résultats plus constants.

Ce que nous avons voulu faire dans cette étude, c'est tirer des notions actuelles sur le bactériophage les conclusions thérapeutiques qui en découlent. Nous verrons que, dans l'état actuel de nos connaissances, il est des cas où le bactériophage employé seul est impuissant à amener la guérison et où l'on est obligé d'avoir recours à l'association d'antivirus, cette association présentant le maximum de garanties contre les échecs et contre les récurrences.

Dans une première partie, nous exposerons rapidement les faits sur lesquels sont basées les applications thérapeutiques du bactériophage, nous réservant d'insister plus particulièrement sur les causes des échecs et des récurrences, les antiphages et les cultures secondaires.

Puis, nous verrons de quelle façon ces échecs peuvent être évités. Nous envisagerons les diverses hypothèses à faire à ce sujet, l'antivirusthérapie préconisée par BESREDKA étant une méthode intéressante non seulement par elle-même, mais encore par la possibilité de son association au bactériophage. Nous étudierons dans quelles conditions doit se faire cette association et quel est son mode d'action. Enfin, nous publierons quelques uns des résultats obtenus par cette nouvelle technique.

CHAPITRE I

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'IMMUNITÉ

Il nous paraît nécessaire, au début de cet ouvrage où il sera question de principes immunisants, d'envisager les conceptions actuelles de l'immunité. L'étude de cette dernière, dont les débuts remontent à une quarantaine d'années, nous a valu de nombreuses théories dont les unes, au cours de recherches et de découvertes ultérieures furent infirmées, tandis que d'autres perdaient de leur importance et étaient reléguées au second plan. C'est ainsi, pour ne citer qu'un exemple, que la phagocytose, considérée par METCHNIKOFF comme la cause de l'immunité, n'est plus considérée comme telle. On lui attribue aujourd'hui un rôle de défense adjuvant de l'immunité. Mais la défense n'est pas l'immunité et quelle que soit l'importance de la phagocytose, elle serait impuissante à expliquer la résistance spécifique aux infections.

Nous insisterons peu sur l'immunité naturelle que possède l'homme vis-à-vis de certaines maladies et qui est très irrégulièrement répartie, chaque individu possédant des affinités et des réceptivités particulières. L'observation montre qu'il existe certainement chez certains sujets, vis-à-vis des infections pyogènes que nous aurons surtout en vue dans cette étude, une immunité naturelle : la répartition des staphylocoques à la surface des téguments est analogue chez tous les individus, et cependant certains d'entre eux ne présentent pour ainsi dire jamais de manifestations cutanées, alors que d'autres en présentent d'une extrême ténacité.

Plus intéressante pour nous, qui avons en vue la lutte contre les infections, est l'étude de l'immunité acquise, qu'elle survienne à la suite d'une infection ou qu'elle ait été produite artificiellement.

Sans vouloir passer en revue toutes les théories émises à ce sujet, ce qui n'entre pas dans le cadre de cet ouvrage, nous exposerons seulement celles qui sont actuellement accréditées.

La plus connue d'entre elles est sans doute celle des anticorps à laquelle BORDET a consacré de nombreux travaux, qui sont à la base des connaissances maintenant classiques sur l'immunité.

L'immunité, d'après cette théorie, est due à des propriétés spéciales du sérum, propriétés très diverses qu'on désigne en général sous le nom d'anticorps. Ces anticorps sont dus à l'introduction dans l'organisme de substances hétérogènes de nature albuminoïde, appelées antigènes.

Est antigène toute substance capable de provoquer un anticorps. L'injection, dans l'organisme d'un sujet, d'un antigène donné, détermine l'apparition d'un anticorps correspondant, dont le but est de neutraliser, de modifier, de détruire l'antigène.

Par exemple, une toxine introduite dans l'organisme détermine l'apparition de propriétés antitoxiques ou anticorps antitoxiques, ou encore antitoxines qui, se fixant sur la toxine, la rendent inactive. Outre les toxines, les microbes eux aussi représentent des antigènes puisqu'ils peuvent provoquer l'apparition d'anticorps. Mais, alors que les toxines représentent un antigène simple, les microbes sont constitués par des antigènes nombreux; un seul germe peut présenter une véritable « mosaïque d'antigènes » selon l'expression de NICOLLE. A cette extrême variété d'antigènes correspondent une variété homologue d'anticorps spécifiques, et c'est la spécificité des anticorps qui règle la spécificité de l'immunité.

Il existe un très grand nombre d'anticorps; ceux qui nous sont connus peuvent être groupés suivant les propriétés du sérum qui les renferme. On distingue ainsi des antitoxines, des agglutinines, des sensibilisatrices, des opsonines, des précipitines.

Chacun de ces anticorps a un rôle spécial, spécifique, qui ne s'exerce donc que vis-à-vis de l'antigène qui a déterminé sa production.

Les antitoxines neutralisent les toxines, qui deviennent dès lors inoffensives; les agglutinines groupent les microbes en amas, diminuent leur virulence et arrêtent leurs mouvements, les rendant plus aptes à être englobés par les phagocytes; les sensibilisatrices déterminent la fixation sur le germe d'un principe contenu normalement dans le sérum, l'alexine ou complément, d'où s'ensuit la lyse du germe en cause: lyse qui cependant ne s'observe pas dans tous les cas. Les opsonines préparent les microbes à subir la phagocytose. Les précipitines agissent non sur les microbes, mais sur des particules protéiques ou même sur des toxines solubles.

C'est de l'action de ces anticorps produits dans l'organisme que dépend l'immunité active.

Quant à l'immunité passive, conférée à un sujet neuf par l'injection du sérum d'un sujet immunisé, elle repose sur les anticorps contenus dans le sérum injecté.

Telle est la théorie maintenant classique de l'immunité. Mais c'est une immunité générale, à laquelle tous les organes sont soumis et à laquelle tout l'organisme participe, une telle immunité étant sous la dépendance des propriétés du sérum.
Pas d'immunité sans anticorps.

Cette théorie a un défaut : c'est de ne pas expliquer les cas d'immunité sans anticorps. Les partisans de cette thèse sont obligés d'invoquer des « anticorps inconnus », des « cryptocorps ».

Or, depuis ces dernières années, deux nouvelles conceptions sont venues donner un regain d'actualité et d'intérêt au problème de l'immunité :

La théorie de l'immunité locale de BESREDKA;

La théorie de l'immunité par le bactériophage de D'HÉRELLE.

Pour BESREDKA, tous les organes n'interviennent pas également dans l'immunité : un organe donné n'intervient qu'autant qu'il est sensible à un germe donné. Il faut tenir compte des affinités respectives de chaque germe : la bactériodie charbonneuse, les staphylocoques, ont des affinités pour la peau ; le bacille d'Eberth pour l'intestin.

Cette affinité ne se manifeste pas seulement vis-à-vis de tel ou tel organe, mais encore vis-à-vis de certaines cellules de ces organes, dites cellules réceptives. Seules, ces cellules participent à l'infection, du moins au début.

Vacciner un sujet revient, pour BESREDKA, à vacciner ses cellules réceptives, à les saturer en quelque sorte, pour faire disparaître leur réceptivité.

Dès lors, les cellules réceptives immunisées se comportent vis-à-vis des germes correspondants comme s'ils étaient des saprophytes ; les phagocytes, ayant toute liberté d'action, englobent les germes infectants et les font disparaître de l'organisme.

Une telle immunité est locale et s'établit sans le concours du sérum, sans que celui-ci ait produit des anticorps.

Cette dernière assertion est corroborée parce que l'on observe, lorsque, au lieu de vaccins ordinaires, on se sert de cultures filtrées. Le filtrat, bien que ne contenant plus de germes, n'en possède pas moins un pouvoir immunisant très marqué, dû à la présence de substances d'origine microbienne. Ces substances, auxquelles BESREDKA a donné le nom d'antivirus, se trouvent dans les cultures vieilles, liquides, et sont mises en liberté par les microbes au cours de leur développement et de leur destruction. L'immunité qu'elles réalisent est une immunité locale.

Cette théorie de l'immunité locale, immunité qui n'intéresse que les cellules réceptives et qui s'établit sans le concours d'anticorps, a été développée par BESREDKA d'abord à propos du charbon, puis des staphylococcies, des streptococcies, de la dysenterie bacillaire et des états typhoïdes.

Une troisième théorie, née des travaux de D'HÉRELLE, repose sur le bactériophage.

Pour D'HÉRELLE, les bactériophages sont des agents actifs de l'immunité. Chaque sujet, sain ou malade, est porteur de bactériophages normalement situés dans la cavité intestinale et possédant à l'état latent une virulence assez faible. Vienne à éclater une infection : les bactériophages se portent vers les points intéressés; dès lors l'issue de la maladie dépend de l'issue de la lutte entre bactériophages et germes infectants.

Lorsque les conditions sont favorables, le bactériophage s'adapte à lyser les germes infectants, sa virulence augmente, les bactéries sont détruites sans dommage pour l'individu.

Si les conditions sont moins favorables, la virulence du bactériophage s'exalte plus lentement, il se produit une maladie qui guérit lorsque le bactériophage a acquis la virulence nécessaire.

Si les conditions sont mauvaises, la maladie poursuit son évolution et le malade succombe.

L'immunité peut aussi être provoquée par l'injection de corpuscules bactériophages.

L'injection de ces corpuscules bactériophages confère deux sortes d'immunités :

Une immunité exogène, temporaire, due à la présence dans le sang des bactériophages injectés. Cette immunité persiste tant qu'il y a dans l'organisme des germes aux dépens desquels le bactériophage peut se multiplier. Lorsque les germes ont disparu et que les bactériophages ont eux-mêmes été éliminés, l'immunité cesse.

A côté de cette immunité exogène, l'injection de suspensions de bactériophages confère une immunité endogène ou organique plus stable, provoquée par une réaction de l'organisme de l'animal sous l'influence des principes solubles contenus dans la suspension de bactériophages injectés.

Telles sont, rapidement résumées, les trois conceptions actuelles de l'immunité. On peut penser que, sans s'exclure les unes les autres, elles contribuent dans certains cas à l'établis-

ment de l'immunité acquise. Dans la fièvre typhoïde par exemple, les trois hypothèses sont admissibles. Mais il est d'autres affections où il semble que les trois conceptions doivent être dissociées : nous voulons parler des infections pyogènes.

On n'ignore pas que les streptocoques et surtout les staphylocoques sont de très mauvais provocateurs d'anticorps, et la vaccinothérapie, si souvent employée contre les furonculoses et toutes les staphylococcies, amène des améliorations qui sont loin d'être constantes; la simple observation clinique montre qu'on ne peut guère obtenir par ce procédé d'immunité générale durable. Les récurrences sont presque la règle.

Or, c'est surtout dans le traitement de ces affections pyogènes que l'antivirusthérapie et la phagothérapie ont leurs principales indications.

Au cours de nos recherches sur le traitement des staphylococcies, nous avons employé isolément antivirus et bactériophages. Les résultats que nous avons obtenus dans l'un et dans l'autre cas nous ont amené à considérer antivirus et bactériophages comme des agents de l'immunité locale.

Nous verrons, au cours de cette étude, la façon dont nous concevons cette immunité.

CHAPITRE II

LE BACTÉRIOPHAGE

HISTORIQUE

[Le bactériophage fut découvert par D'HÉRELLE en 1917 (1). Le phénomène qui fut le point de départ de cette découverte fut, en soi, assez minime, et ce n'est pas un des moindres mérites d'HERELLE d'avoir voulu en découvrir l'explication.

En 1916, au cours de recherches sur le *Coccobacillus Acridiorum*, germe qui est l'origine d'une maladie contagieuse observée chez les Sauterelles, D'HÉRELLE avait remarqué que certains étalements sur gélose présentaient un aspect assez particulier : au lieu d'avoir une culture continue, il obtenait, dans certains cas, une culture présentant des solutions de continuité, des plages complètement dépourvues de bactéries. La première hypothèse de D'HERELLE fut qu'il existait, à côté du *Coccobacille*, un germe invisible qui empêchait la culture de se développer au point où il se trouvait, et que ce germe pouvait bien être la véritable cause de la maladie, le *Coccobacillus Acridiorum* n'étant qu'un germe de sortie. Il entreprit alors une série de recherches mais ne put vérifier cette hypothèse.

Plus tard, il voulut reproduire les anomalies de culture observées en se servant du bacille de Shiga.

Dans ce but, il filtrait des émulsions de selles dysentériques, ajoutait le filtrat à une culture jeune de bacilles de Shiga et faisait des étalements sur gélose. De cette manière, il obtint des plages, mais très inconstamment, jusqu'au jour où il opéra avec des selles de dysentériques en voie de guérison. A ce moment, en ajoutant le filtrat à une culture jeune en bouillon, la culture fut dissoute et devint stérile en quelques heures. Les déjections de selles dysentériques contenaient donc un principe capable de dissoudre le bacille de Shiga.

Telle fut la découverte du Bactériophage.

Depuis, les publications ont été de plus en plus nombreuses, mais ce qui nous intéresse surtout ici c'est l'application thérapeutique de ce phénomène.

(1) Nous devons dire que, avant D'HERELLE, TWORT avait constaté en 1916 que le *Staphylocoque* pouvait présenter, dans certaines cultures, des plages vitreuses. Le phénomène était transmissible et TWORT avait pensé à la possibilité d'applications thérapeutiques.

Les premiers essais furent faits par D'HÉRELLE sur des animaux, au cours d'épizooties, puis chez l'homme. Les résultats furent si encourageants que cette nouvelle technique se répandit rapidement.

Nous allons voir sur quels principes elle est basée, son mode d'application, ses avantages et ses inconvénients.

DÉFINITION.

Le bactériophage peut être défini : un corpuscule vivant, invisible, dont la principale propriété consiste dans la dissolution des bactéries. Cette dissolution, appelée encore lyse, constitue le phénomène de bactériophagie.

LE PHÉNOMÈNE DE BACTÉRIOPHAGIE

Il est différent, suivant qu'il s'observe en milieu liquide ou sur gélose.

En bouillon : si l'on prend une émulsion jeune en bouillon de bactéries, qu'on y ajoute une goutte d'une suspension de bactériophages actifs vis-à-vis de la culture et de virulence assez forte, on observe une dissolution progressive de la culture, qui de trouble deviendra limpide et où l'examen ne décèlera plus l'existence d'aucun germe microbien visible. Mais ce bouillon contient en réalité des bactériophages qui se sont multipliés à mesure que disparaissaient les bactéries. Le bouillon restera indéfiniment limpide si, comme nous le verrons, le bactériophage a une virulence assez forte. La présence du principe lytique peut être mise en évidence comme précédemment, en prenant une goutte du liquide devenu limpide et en inoculant à nouveau une autre culture jeune. Cette culture sera lysée comme la première et ainsi indéfiniment.

Sur milieu solide : sur milieu solide, l'aspect est bien particulier. Prenons une goutte de l'émulsion précédente aussitôt qu'elle a reçu la goutte de liquide contenant des bactériophages et étalons-la sur gélose.

Nous verrons au bout d'un temps plus ou moins long se développer, à mesure que poussera la culture, des zones arrondies ou plages, siégeant en pleine culture et dépourvues de bactéries.

Ces plages peuvent être isolées; elles peuvent confluer; leur nombre dépend du nombre de corpuscules bactériophages contenus dans la goutte étalée.

IDENTITÉ ÉTIOLOGIQUE DES DEUX PHÉNOMÈNES

— Un tel phénomène, appelé « phénomène des plages » est, en apparence, bien différent de celui de la clarification d'une émulsion microbienne. En réalité, il n'en est rien : dans un cas comme dans l'autre, il y a dissolution des germes microbiens par les bactériophages. Chaque « plage » est due à un bactériophage, chaque corpuscule ayant dissous les germes à sa portée. Si la culture sur gélose n'est pas dissoute entièrement, cela tient à la barrière qu'exercent les produits résultant de la bactériophagie et aux réactions de défense des bactéries.

Tels sont les deux phénomènes résultant de la propriété lysante du bactériophage. Ils s'observent tous deux lorsqu'on a affaire à un bactériophage virulent : isolément si la virulence est faible.

REPRODUCTION DU BACTÉRIOPHAGE

A mesure qu'il lyse les bactéries, le bactériophage se multiplie, et son action devient plus grande, chaque nouveau corpuscule agissant pour son propre compte et donnant naissance lui aussi à de nouveaux bactériophages de même souche. On conçoit ainsi l'activité de la bactériophagie.

Cette multiplication est rapide, si bien qu'un seul corpuscule de virulence suffisante, introduit dans une émulsion bactérienne, peut dissoudre tous les germes qui s'y trouvent à condition, bien entendu, qu'il s'agisse de germes vis-à-vis desquels l'activité du bactériophage puisse s'exercer.

SPÉCIFICITÉ DU BACTÉRIOPHAGE

Chaque bactériophage a une action spécifique ; il n'est actif que vis-à-vis d'une ou plusieurs souches microbiennes : tel bactériophage ne dissoudra que telle souche de staphylocoque, tel autre exercera son action sur plusieurs souches du même germe ou même sur plusieurs espèces bactériennes, mais avec des virulences variables suivant les souches ou les espèces microbiennes.

VIRULENCE DU BACTÉRIOPHAGE

Chaque bactériophage possède non seulement sa spécificité, mais aussi sa virulence propres : l'un lysera une culture donnée en quelques heures, un autre ne lysera la même culture qu'après plusieurs jours, ou même n'arrivera pas à provoquer la dissolution complète des bactéries.

CHAPITRE III

LE BACTÉRIOPHAGE EN THÉRAPEUTIQUE

CONDITIONS D'APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DE LA BACTÉRIOPHAGIE

Possédant un tel principe, on conçoit l'application qu'on en peut faire à la thérapeutique anti-infectieuse.

Mais, pour lyser les germes microbiens d'une infection quelconque, deux conditions sont nécessaires :

— Il faut employer un bactériophage actif vis-à-vis des germes en cause, car nous avons vu que chaque bactériophage a sa spécificité.

— D'autre part, il faut employer un bactériophage assez virulent pour qu'il puisse attaquer les germes qui sont à la base de l'infection qu'il s'agit de traiter.

COMMENT OBTENIR UN BACTÉRIOPHAGE ACTIF VIS À VIS D'UNE BACTÉRIE DONNÉE ?

Plusieurs méthodes.

On peut faire agir successivement sur une culture de cette bactérie plusieurs races de bactériophages actifs vis-à-vis de certaines souches de la même espèce. On fera des étalements sur gélose afin de rechercher les plages. Celles-ci obtenues, on exaltera la virulence du bactériophage comme nous le verrons plus loin.

Un autre procédé, basé sur un principe tout différent et qui est celui qui a servi en partie à préparer les suspensions que nous avons utilisées en thérapeutique, a été décrit par Pierre ROSENTHAL dans une communication à la Société de biologie (8 novembre 1930, tome CV, p. 351). Ce procédé est intéressant non seulement pour la préparation de bactériophages, mais aussi à cause du principe sur lequel il est basé. Pour Pierre ROSENTHAL en effet, le bactériophage n'est qu'une phase du

développement de la bactérie: aussi peut-on trouver des bactériophages dans une culture qui, en apparence, en est dépourvue.

Voici cette technique d'isolement du bactériophage, telle que l'expose ROSENTHAL :

« Nous faisons une culture sur gélose de la bactérie à étudier, « en partant d'une colonie à bords bien nets et bien circulaires. « Un certain nombre de repiquages et étalements nous permet- « tent de contrôler l'absence de manifestations lytiques. Nous « faisons une émulsion jeune du dernier repiquage et nous « ensemençons légèrement un milieu liquide approprié. D'autre « part, le dispositif suivant est préparé. Une petite bougie « Chamberlant F5 de 75 mm. est fixée dans un tube de verre « au moyen d'un bourrelet de coton; le tout stérilisé au four à « flamber. La culture jeune est portée à l'intérieur de la bougie, « ainsi que dans le tube de verre; la bougie trempant largement « dans le liquide. La même culture est portée dans un tube à « essai, du même calibre que le tube porte bougie, et sert de « témoin. Après un séjour de 48 heures à l'étuve à 37°, nous « introduisons dans une nouvelle bougie, montée comme la « première dans un tube de verre, une certaine quantité de la « culture dans laquelle baignait la bougie. La seconde bougie « trempe dans le même milieu de culture ensemencé avec une « culture jeune de la même bactérie. Nous refaisons un nouveau « tube témoin. Cette opération est répétée tous les deux jours : « la culture dans laquelle baigne la bougie est portée dans une « nouvelle bougie, laquelle doit toujours tremper dans un « milieu liquide ensemencé avec une culture jeune de la même « bactérie. Il peut y avoir d'emblée une clarification du liquide « dans lequel baigne la bougie. Nous avons pu retrouver le « principe lytique dans le liquide clarifié, soit totalement, soit « partiellement, sans filtration préalable. Il arrive que la culture « du tube porte-bougie soit aussi trouble, quelquefois plus « trouble que la culture témoin. Il faut alors filtrer à travers « une bougie Chamberland F5 et rechercher le principe lytique « par la technique de D'HÉRELLE ».

Nous insistons sur l'intérêt de ce mode de préparation qui prouve que le corpuscule n'est qu'une bactérie à l'une quelconque de ses phases de développement.

Cependant une critique avait été formulée contre cette interprétation. On sait en effet que, à la suite des travaux de D'HÉRELLE, on admettait que la bactérie était souvent parasitée par le bactériophage. On pouvait donc objecter dans l'expérience précédente que la bactérie, malgré les précautions prises, était contaminée.

Pour répondre à cette objection, ROSENTHAL, au lieu de se servir d'une bactérie comme point de départ de l'expérience

utilisa des bactéries sporulées qu'il soumit, au préalable, à un chauffage de cent degrés pendant dix minutes. De cette façon, les bactériophages, s'ils existaient, étaient détruits.

En recommençant l'expérience avec les bactéries ultra-pures issues de ces spores, ROSENTHAL réussit de nouveau à mettre en évidence le principe lytique (expérience inédite).

Mais il ne suffit pas d'avoir un bactériophage actif vis-à-vis de la bactérie donnée. Il faut encore, pour obtenir de bons résultats thérapeutiques, que le bactériophage ait une virulence maxima.

COMMENT EXALTER LA VIRULENCE D'UN BACTÉRIOPHAGE DONNÉ

On emploie la méthode des passages successifs. On inocule une émulsion jeune de la bactérie sensible avec le bactériophage homologue et on met à l'étuve. Au bout de 24 heures, on observe que l'émulsion, ou bien est limpide, ou bien est toujours louche, alors qu'une goutte étalée sur gélose montrerait la présence de plages.

Filtrons l'émulsion trouble sur bougie.

Prenons une goutte de filtrat et inoculons une nouvelle émulsion jeune de la bactérie sensible.

Au bout de 24 heures d'étuve, filtrons de nouveau si l'émulsion est encore trouble, et inoculons de la même façon que précédemment une nouvelle émulsion jeune de la bactérie sensible.

A chaque passage, la virulence du bactériophage augmente; il arrive un moment où il provoque la dissolution complète des bactéries contenues dans l'émulsion. De nouveaux passages augmentent encore la virulence.

Mais, une fois obtenue une virulence très forte, celle-ci ne donne véritablement sa mesure que vis-à-vis de la souche bactérienne qui a servi à effectuer les passages. Cependant, à ce degré de virulence, le bactériophage est actif vis-à-vis de souches que primitivement il n'arrivait pas à lyser, sans cependant avoir pour elles la même virulence que pour la bactérie qui a servi aux passages.

« On ne peut escompter, dit D'HÉRELLE (1), un résultat favorable tant au point de vue préventif que curatif, que si l'on met en œuvre une race de bactériophages au maximum de virulence pour l'agent pathogène vis-à-vis duquel on veut

(1) Le bactériophage et son comportement, p. 461.

conférer l'immunité. Vouloir expérimenter avec des races peu virulentes, c'est courir à un échec certain ».

Nous venons de voir comment on peut obtenir un bactériophage actif vis-à-vis d'une souche microbienne donnée. C'est ainsi que l'on opère lorsqu'il s'agit d'une affection chronique laissant au thérapeute tout le temps nécessaire à la préparation du bactériophage. Celui-ci sera préparé à partir du germe isolé chez le malade : ainsi sera préparé un « auto-bactériophage ». Quoi qu'on ait pu dire sur l'auto-bactériophagie, elle reste malgré tout la méthode idéale, à condition toutefois, comme nous le verrons, que le sérum du malade ne s'oppose pas à la guérison.

Malheureusement, même dans le cas où le sérum du malade est normal, l'auto-bactériophagie n'est applicable qu'à un nombre restreint de cas : ses principales indications sont les cas chroniques. Contre les cas aigus, cette méthode est inapplicable ; ici, il faut agir vite : un malade présente une infection quelconque, un panaris par exemple, dont on ignore le germe causal. Faire un prélèvement, un ensemencement, reconnaître le germe qu'il s'agit de lyser, trouver le bactériophage qui déterminerait cette lyse *in vitro* et exalter sa virulence : tout cela serait beaucoup trop long et exigerait la présence, à proximité, d'un laboratoire spécialisé. On est obligé d'avoir recours à une suspension de bactériophages préparée d'avance, à un « stock-bactériophage ». Celui-ci est composé d'un mélange de diverses espèces et de diverses races très virulentes de bactériophages. Cependant, quelles que soient la diversité et la virulence des corpuscules, il peut arriver que, *in vitro*, la lyse ne se produise que faiblement, la bactériophagie n'étant perceptible que sur des étalements sur gélose. Malgré cela, *in vivo*, on pourra obtenir la guérison. Ici, en effet, intervient une nouvelle propriété du bactériophage.

L'ADAPTATION

Nous avons vu que l'adaptation pouvait se faire *in vitro*, puisque par la méthode des passages successifs on arrivait à obtenir un corpuscule actif vis-à-vis de souches qu'il n'arrivait pas, primitivement, à lyser. D'autre part, D'HÉRELLE a montré que, en cultures combinées, on arrivait à obtenir une adaptation du bactériophage à lyser des formes bactériennes qui étaient d'abord réfractaires ou faiblement sensibles. Le procédé d'obtention du principe lytique par la fosse septique (Pierre ROSENTHAL) est aussi un exemple très démonstratif d'adaptation.

Cependant, il semble que, *in vivo*, celle-ci se fasse plus rapidement et différemment.

C'est ainsi que les bactériophages, qui sont à l'état normal les hôtes de l'intestin de l'homme, n'ont, lorsqu'on les étudie *in vitro*, que des virulences assez limitées. Vienne à éclater une infection, les bactériophages de l'organisme s'adaptent à lyser le germe envahisseur. On a, de cette façon, pu trouver des bactériophages anti-staphylococciques dans le pus d'abcès à staphylocoques et des bactériophages antistreptococciques dans des affections à streptocoques.

Toutefois, cette adaptation *in vivo* ne se produit, comme nous le verrons, qu'à la condition que le sérum du malade ne s'y oppose pas.

POUVOIR OPSONIQUE

Dès que le bactériophage est introduit dans l'organisme, entrent en jeu de multiples propriétés dont certainement beaucoup nous sont inconnues par suite l'impossibilité dans laquelle nous sommes d'étudier le comportement du bactériophage *in vivo* autrement que par ses résultats. Parmi ces propriétés, les unes sont dues au bactériophage, les autres aux substances résultant de la bactériophagie, soit qu'elles aient été injectées en même temps que les corpuscules, soit qu'elles aient été mises en liberté *in vivo* lors de la lyse microbienne. Ces substances exercent leur action sur les cellules et aussi sur les microbes, dont elles augmentent la sensibilité vis-à-vis des phagocytes. Les suspensions de bactériophages ont ainsi un pouvoir opsonique qui contribue lui aussi à éliminer de l'organisme les germes qui peuvent s'y trouver.

Injectons donc un peu d'un stock-bactériophage dans une collection purulente donnée, à la phase où le pus est déjà en partie collecté; faisons un pansement avec de la gaze stérile imbibée de ce même stock-bactériophage.

Cas favorables. — Dans les cas favorables, à la douleur qui accompagne la piqûre succède, dans les heures qui suivent, une sédation des phénomènes douloureux qui pouvaient même auparavant entraîner l'insomnie.

La nuit suivante, le malade dort bien.

Le lendemain ou le surlendemain, on observe, outre l'accalmie fonctionnelle, une liquéfaction du pus assez caractéristique : le pus est très liquide et parfois la collection se vide par le trou de l'aiguille. Pour plus de sûreté, on injecte encore un peu de bactériophage et l'on peut dire que le malade peut dès lors être considéré comme guéri. Les jours suivants en effet, la douleur ne réapparaît pas, la saillie que faisait la collection s'affaisse, tandis que l'assèchement se produit et une induration, qui disparaîtra progressivement, sera pendant quelques temps le seul vestige de la collection suppurée.

Ainsi se passent les faits dans les cas favorables : le malade est guéri définitivement.

Que s'est-il passé?

Le bactériophage a dissous complètement les germes microbiens, et sa virulence a été assez forte pour que la lyse soit définitive. Les produits résultant de cette bactériophagie peuvent être en partie évacués à l'extérieur si la collection est superficielle ou par ponction si elle est profonde; d'autres fois il n'y a aucune élimination, l'abcès se sèche : tous les produits de la bactériophagie se résorbent. Quoi qu'il en soit, il y a toujours résorption plus ou moins grande, et il est permis de penser que ces produits servent dans la suite à l'établissement d'un certain degré d'immunité locale, comme nous le verrons ultérieurement.

Cas défavorables. — A l'opposé de ces cas, il en est qui résistent d'emblée au bactériophage. Sur eux, il n'a aucune action bienfaisante; peut-être même y a-t-il aggravation des symptômes préexistants. Dans ces cas, la suppuration évolue comme si elle n'était pas traitée; les phénomènes douloureux ne subissent aucune rétrocession.

Comment le bactériophage se comporte-t-il dans ces cas? Plusieurs explications :

On a pu se servir de bactériophages inactifs vis-à-vis du germe à lyser, et l'adaptation ne s'est pas produite; reste à expliquer pourquoi.

Le bactériophage était impuissant à lyser les germes en cause, soit que son pouvoir ait été inhibé, soit que les bactéries aient résisté à son action.

Dans tous les cas, la cause est la même : le sérum du malade contenait des antiphages.

Nous allons maintenant envisager à propos de ces cas ce qu'on entend par « antiphages », et nous verrons que ce sont eux qui sont à l'origine des échecs d'emblée et qui entrent pour une grosse part dans les récidives.

CHAPITRE IV

LES PRINCIPALES CAUSES D'ÉCHEC DE LA BACTÉRIOPHAGIE.

DÉFINITION

Sous le nom d'antiphages, on désigne un pouvoir du sérum empêchant totalement ou partiellement l'action du bactériophage. En somme, on parle d'antiphages comme on parle d'anticorps : il ne s'agit pas de corpuscules, mais de propriétés.

HISTORIQUE ET PROPRIÉTÉ

C'est en 1921 que BORDET et CIUCA montrèrent que le sérum d'un lapin qui a reçu, à plusieurs reprises, des injections de suspensions de bactériophages, possède la propriété d'inhiber leur action (C. R. de la Soc. de biol., t. 84, p. 276).

Les antiphages ainsi obtenus agissent non seulement vis-à-vis de la race bactériophage qui a déterminé leur production, mais encore vis-à-vis d'autres races.

Chez l'homme sain, il n'y a pas de pouvoir antiphage; ce dernier ne se trouve, et d'ailleurs inconstamment, que chez les sujets porteurs d'infections. Il peut être dû, comme chez le lapin, à des injections sous-cutanées répétées de suspensions de bactériophages, faites dans un but thérapeutique. Mais la plupart du temps ce pouvoir existe alors qu'aucune injection n'a été faite. Nous verrons plus loin les suppositions qu'on peut faire à ce sujet.

RECHERCHE DU POUVOIR ANTIPHAGE

Depuis la découverte de BORDET et CIUCA, des travaux ont été faits sur ces antiphages, surtout par Pierre ROSENTHAL, qui a fixé la technique de leur recherche (C. R. de la Soc. de biol., T. XCIX, p. 1211).

— Soit un malade atteint de furonculose par exemple, et dans le sérum duquel on veut rechercher la présence d'antiphages.

Prenons trois tubes contenant chacun 10 cc. de bouillon stérile et ensemençons-les avec le staphylocoque prélevé au niveau du furoncle ou avec un staphylocoque de collection.

Le premier tube sert de témoin du développement de la culture.

Le second tube reçoit une petite quantité de staphyphage.

Le troisième tube reçoit la même quantité de staphyphage et, en outre, une goutte normale du sérum du malade.

On laisse les trois tubes à l'étuve pendant quelques heures, après quoi on lit les résultats.

Le premier tube (témoin) est très trouble.

Le deuxième tube est limpide : la bactériophagie s'est effectuée normalement.

Le troisième tube est trouble si le sérum du malade contenait des antiphages, limpide s'il n'en contenait pas.

DIVERSES SORTES D'ANTIPHAGES

Quelques mois plus tard, Pierre ROSENTHAL, perfectionnant la technique précédente, montra que le pouvoir antiphage du sérum pouvait être réalisé de deux manières :

Dans un premier cas la bactériophagie ne s'accomplit pas par suite de l'inhibition du bactériophage : il s'agit d'un pouvoir antiphage direct.

Dans un deuxième cas, la bactériophagie ne peut se faire à cause de la résistance de la bactérie, résistance acquise sous l'influence du sérum du malade : il s'agit d'un pouvoir antiphage indirect.

La mise en évidence de ces deux sortes d'antiphages se fait de la façon suivante (Pierre ROSENTHAL, C. R. de la Soc. de biol. 13 avril 1929, T. C., p. 1019).

Recherche de l'Antiphage direct. — Soit un malade atteint de furonculose. On prend trois tubes contenant chacun 10 cc. de bouillon stérile. Onensemence ces trois tubes avec le staphylocoque prélevé au niveau d'un furoncle ou avec un staphylocoque de collection.

Le premier tube sert de témoin.

Le second tube reçoit une petite quantité de staphyphage.

Le troisième tube reçoit du staphyphage mis en contact pendant deux heures avec le sérum du malade.

On laisse les trois tubes à l'étuve pendant quelques heures, puis on lit les résultats.

Le premier tube (témoin) est très trouble.

Le deuxième tube est limpide, la bactériophagie s'est effectuée normalement.

Le troisième tube est limpide s'il n'y avait pas d'antiphages direct dans le sérum du malade. Il est aussi trouble que le témoin si on a affaire à un antiphage très actif. Si le liquide devient limpide, mais plus lentement que dans le deuxième tube, il existe un antiphage faible.

La recherche de l'antiphage indirect se fait d'une manière analogue.

Recherche de l'antiphage indirect. — On prend 4 tubes contenant chacun 10 cc. de bouillon stérile.

Le premier tube reçoit une certaine quantité d'une culture de la bactérie mise en contact pendant deux heures avec le sérum du malade. Il sert de témoin.

Le second tube reçoit la même quantité des mêmes bactéries, plus du bactériophage normal.

Le troisième tube estensemencé avec la bactérie normale.

Le quatrième, outre la bactérie normale, reçoit du bactériophage normal.

On porte à l'étuve comme précédemment.

Si, dans le deuxième tube, la bactériophagie se fait dans les mêmes délais que dans le quatrième, il n'y a pas d'antiphages.

Si elle demande davantage de temps, il y a un antiphage faible.

Si enfin, le bouillon est aussi trouble que dans le premier tube, il y a un antiphage très actif.

Pierre ROSENTHAL, d'autre part, titre le pouvoir antiphage direct ou indirect en diluant le sérum du malade jusqu'à ne plus obtenir aucune différence avec le tube où la bactériophagie s'est faite normalement.

CONSÉQUENCE DE LA PRÉSENCE D'ANTIPHAGES DANS LE SÉRUM DU MALADE

Ces conséquences son variables selon l'intensité du pouvoir antiphage.

Tantôt le pouvoir est très grand et il faut une forte dilution pour qu'il ne se manifeste plus : les plus mauvaises conditions sont alors réalisées : le bactériophage, s'il est injecté par voie sous-cutanée, n'agit plus : c'est l'échec complet.

Les antiphages prononcés se trouvent surtout dans les cas chroniques, rebelles ou récidivant, où il n'est pas rare de voir coexister antiphages directs et indirects.

Tantôt le pouvoir est faible : la guérison peut avoir lieu : elle peut être complète, mais souvent n'est que partielle; la récidive ne tarde pas à apparaître.

Tantôt le pouvoir est nul : les conditions optima de terrain sont alors réalisées.

FRÉQUENCE ET IMPORTANCE RESPECTIVES DES DIVERSES SORTES D'ANTIPHAGES

Y a-t-il une différence entre les deux sortes d'antiphages au point de vue fréquence ?

Nous ne disposons pas d'assez de cas pour pouvoir le dire. Certains antiphages sont-ils plus actifs que d'autres? RAIGA, au cours de nombreux traitements de collections purulentes par le bactériophage a observé que l'antistaphyphage était beaucoup moins important que l'antistreptophage.

NATURE DES ANTIPHAGES

a) Nature de l'antiphage direct.

Il était permis de supposer, le bactériophage étant un être vivant, que le pouvoir qui se développe dans le sérum après injection de bactériophage était analogue à celui qui se développe après injection dans l'organisme de bactéries : autrement dit on pouvait penser que le bactériophage constituait un antigène et que les antiphages n'étaient qu'une variété d'anticorps connus.

Certains faits d'ailleurs permettaient assez bien cette assimilation. BORDET et CIUCA montrèrent en effet que le sang d'un lapin possédant un pouvoir antiphage, injecté à un lapin neuf lui confère après quelques heures des propriétés antibactériophages (D'HÉRELLE, p. 350). On pourrait comparer ce fait à l'immunité passive conférée à un sujet neuf par l'injection de sérum d'un sujet vacciné.

Cependant d'autres faits ne cadraient pas avec cette conception : par exemple, PRAUSSNITZ a montré que la propriété antibactériophage était thermostable : elle résiste à la température de 75°, ce qui ne concorde pas avec ce qu'on observe pour les anticorps où l'alexine est détruite à 56°. D'HÉRELLE avait entrepris des recherches sur ce sujet (Le Bactériophage et son comportement, p. 357) tendant à montrer que toutes les races de bactériophages constituaient un antigène commun capable de provoquer l'apparition d'une sensibilisatrice : celle-ci déterminerait la fixation de l'alexine en présence d'une suspension de bactériophages d'une race quelconque.

Les conclusions de D'HÉRELLE furent refutées : l'antigène capable de déterminer l'apparition de la sensibilisatrice est d'origine microbienne et n'a rien à voir avec le bactériophage (voir Soc. de biol. 1921, t. 85, p. 701, et 1922 t. 87, p. 99).

D'autre part, le pouvoir inactivant d'un sérum antibactériophage ne vient pas de la présence d'une sensibilisatrice, car son action se manifeste sans intervention d'alexine. Pour D'HÉRELLE, cette substance qui empêche l'action du bactériophage, qui constitue un anticorps, est spéciale; il lui a donné le nom d'antiviruline.

b) *Nature de l'antiphage indirect.* —

Ici, il s'agit d'un phénomène bien différent du précédent, et nous ne connaissons pas en biologie de phénomène qui lui puisse être comparé. Tout se réduit à des hypothèses : l'une d'elles nous paraît particulièrement séduisante. Peut-être, chez un tel malade, existe-t-il des anticorps dirigés contre les bactéries infectantes et la présence de ces anticorps confère-t-elle à la bactérie la résistance au bactériophage, tout en la laissant vulnérable par les anticorps. Plusieurs auteurs ont remarqué que le sérum antibactérien exerce une action empêchante sur la bactériophagie.

Or, si on met en présence ce sérum et le bactériophage, on constate que ce dernier ne subit aucune modification, qu'il conserve toute sa vitalité et toute sa virulence : un tel sérum n'a donc aucune action directe sur le bactériophage. Or, comme nous l'avons dit, le sérum antibactérien gêne ou empêche la bactériophagie lorsqu'on met en présence une bactérie, le bactériophage homologue et du sérum antibactérien. Il faut donc que la bactérie soit devenue résistante, puisque le bactériophage conserve toute sa vitalité. Nous n'entrerons pas dans le détail de ces expériences, renvoyant le lecteur d'abord à l'exposé succinct qu'en fait D'HÉRELLE (p. 364) et d'autre part aux publications de BAIL, MACHADO, DA COSTA CRUZ et HAUDUROY. Un autre fait qui vient à l'appui de cette hypothèse, c'est la constatation, faite par RAIGA, de la fréquence de vaccinations antistaphylococciques faites chez des sujets présentant des furoncles rebelles aux bactériophages et dans le sang desquels il trouva des antiphages.

Ainsi la vaccinothérapie et la phagothérapie ne pourraient agir simultanément.

Quant au mécanisme même de l'acquisition de la résistance par la bactérie, s'agit-il d'une modification de la tension superficielle de la bactérie ou d'une modification du chimiotactisme, ou d'un autre mécanisme? nous l'ignorons.

ORIGINES DES ANTIPHAGES

Lorsqu'il s'agit d'un sujet ayant reçu de multiples injections sous-cutanées de bactériophages dans un but thérapeutique, l'origine du pouvoir antiphage du sérum s'explique

aisément; il se passe chez lui ce qui se passe expérimentalement chez le lapin. Mais il en est autrement d'un sujet qui présente des antiphages, alors qu'il n'a jamais reçu aucune injection sous-cutanée de bactériophages. L'origine de ces antiphages est alors beaucoup plus complexe. Voyons si certains faits ne pourraient nous orienter.

D'HÉRELLE a montré que le bactériophage était l'hôte normal de l'intestin : tout homme possède des bactériophages; tout porte à croire qu'il s'agit d'une réserve et qu'au moment voulu, c'est-à-dire lorsqu'une bactérie pénètre dans l'organisme, les bactériophages s'adaptent à la lyser.

Ceci n'est pas une hypothèse; c'est un fait. Il n'y a qu'à lire les observations D'HÉRELLE pour s'en convaincre. D'autre part, on a trouvé à plusieurs reprises des bactériophages dans le pus d'abcès à staphylocoques; de même on a trouvé des bactériophages antistreptococciques dans les affections à streptocoques. Il est donc vraisemblable d'admettre qu'étant donné que les antiphages ne se trouvent pas chez les sujets normaux et qu'ils n'apparaissent que lorsque des bactériophages sont introduits dans l'organisme, ils se forment lors de la lutte entre la bactérie pathogène et les bactériophages que l'organisme adapte à sa défense. Le sujet se vaccine en quelque sorte contre le bactériophage.

Dans ces cas, y a-t-il formation d'antiphages directs ou indirects? Il est logique d'admettre qu'il s'agit d'antiphages directs, car nous croyons, jusqu'à plus ample informé, que les antiphages indirects sont l'apanage des sujets dont le sérum possède des anticorps.

Nous avons commencé à rechercher la présence d'antiphages indirects staphylococciques chez les sujets soumis à la vaccination antistaphylococcique.

Quant au mécanisme de la production d'antiphages directs, nous l'ignorons; il doit se rapprocher de celui de la vaccinothérapie. Il s'agit là d'un phénomène vital d'ordre général.

CONCLUSIONS

Quelles conclusions tirer de cette étude?

Le pouvoir antiphage, en s'opposant directement ou indirectement à la bactériophagie est l'une des causes d'échec de la phagothérapie. C'est même la principale.

Les injections sous-cutanées de principe lytique sont nuisibles, puisqu'elles font naître ou renforcent le pouvoir anti qui retardera ou empêchera la guérison. Le pouvoir antiphage a encore un autre inconvénient : lorsqu'il est très accentué, il

sensibilise le malade aux infections en diminuant ses fonctions de défense : c'est ce phénomène que D'HÉRELLE a appelé l'anti phylaxie.

COMMENT LUTTER CONTRE LES ANTI-PHAGES

Contre les Antiphages directs. — L'autohémothérapie, préconisée par Pierre ROSENTHAL, a permis de désensibiliser le malade, laissant ainsi les bactériophages libres d'agir. Cette désensibilisation se fait par une série d'injections intramusculaires du sang du malade. Malheureusement, cette méthode ne peut être employée, en raison du temps qu'elle exige, que dans les cas chroniques, rebelles ou récidivants. Elle est inapplicable dans les cas aigus demandant une thérapeutique à action rapide; on ne pourra pas l'employer, par exemple, dans les cas de panaris, où il faut intervenir avant que l'infection ait eu le temps de se propager. Par contre, elle sera tout à fait indiquée dans les cas de furonculose chronique et récidivante. Faisons remarquer, à ce propos, qu'il y a déjà longtemps qu'on a préconisé l'autohémothérapie dans le traitement de la furonculose; au dire de ceux qui l'ont employée comme seul traitement, elle arrête rapidement la poussée, tandis que l'évolution des furoncles est écourtée. Peut-être ce procédé, employé assez fréquemment en thérapeutique, doit-il en grande partie son influence à la disparition du pouvoir antiphage du sérum, qui permet ainsi aux bactériophages du malade d'agir.

Contre les antiphages indirects. — Nous avons vu qu'il s'agissait, dans ces cas, d'une résistance de la bactérie, résistance acquise vraisemblablement grâce à la présence d'anticorps dans le sang du malade. Ici, l'autohémothérapie est inactive. Le bactériophage ne pourra agir contre cette bactérie résistante que si on l'adapte à la lyser.

PRAUSSNITZ a montré, en effet, qu'on pouvait adapter le bactériophage au sérum anti-homologue.

La technique de PRAUSSNITZ et WAGEMANS est simple : ils effectuent des passages du bactériophage à adapter dans des milieux additionnés de sérum anti à des concentrations croissantes. Après ces passages, le bactériophage est accoutumé et on peut alors s'en servir directement par voie parentérale.

A ce procédé, on peut faire la même objection qu'au précédent : il est indiqué dans les cas chroniques, inapplicable dans les cas aigus.

On peut d'ailleurs avoir affaire à la coexistence des antiphages directs et indirects, qui nécessite alors simultanément autohémothérapie et adaptation du bactériophage. Les indications et contrindications sont les mêmes que ci-dessus.

Si nous avons insisté particulièrement sur ces antiphages, c'est qu'ils représentent l'une des grandes causes d'échec de la phagothérapie. D'ailleurs l'intérêt de l'étude des antiphages n'est pas limité à l'étude des bactériophages : la nature de l'immunité contre les protobes pathogènes est vraisemblablement de même ordre.

LES CULTURES SECONDAIRES

LA RÉCIDIVE

A côté des cas qui résistent d'emblée à l'action du bactériophage il en est d'autres qui, après avoir paru rétrocéder, ou même après avoir apparemment guéri, récidivent au bout de quelques jours ou de quelques semaines.

Avant d'envisager la cause de ces échecs, il nous paraît indispensable de bien distinguer ce qu'on entend par récidives.

Soit, par exemple, un malade présentant un furoncle de la cuisse trois semaines après avoir été soigné pour un furoncle de la nuque, qui a guéri par injection de bactériophage. Va-t-on parler de récidive?

Ce serait admettre qu'une ou plusieurs injections de bactériophages immunisent *tous* les téguments contre les staphylococcies : c'est là, l'expérience l'a montré, attribuer au bactériophage un rôle qu'il est incapable de remplir.

Lorsqu'on injecte des bactériophages par voie sous-cutanée, loin du foyer infectieux, que deviennent-ils ? Une grosse partie est la proie des phagocytes; une petite partie peut arriver au niveau de la collection, lyser les germes infectants et se développer à leurs dépens.

Lorsque la lyse est terminée, les produits résultant de la bactériophagie se résorbent sur place et servent à l'établissement d'une immunité, non seulement locale, mais régionale. Cette immunité n'est donc pas directement le fait du bactériophage, mais des substances résultant de la lyse. Pendant ce temps, le rôle du sang a été uniquement celui de vecteur, et encore mauvais vecteur puisque les leucocytes ont détruit une partie des bactériophages. Disons d'ailleurs, à ce propos, que le sang paraît jouer un rôle assez mince dans l'immunisation contre les staphylococcies; la peau, comme la dit BESREDKA, lutte pour son propre compte.

On ne parlera donc de récidive d'une collection purulente que lorsqu'elle récidive sur place, ou au voisinage immédiat de la localisation primitive, démontrant que les germes qui ont provoqué la première suppuration n'ont pas complètement disparu.

C'est ainsi qu'on parlera de récurrence en présence de nouveaux signes d'inflammation et de suppuration, ou d'un panaris qui, guéri depuis plusieurs jours ou semaines, présente une nouvelle activité.

Ceci dit, quelles sont les causes de ces récurrences?

CAUSES DES RÉCURRENCES

Nous connaissons l'une d'elles : l'existence d'un pouvoir antiphage indirect faible du sérum, conférant à la bactérie un certain degré de résistance, des lignées nouvelles se sont formées aux dépens des bactéries résistantes et ont conditionné la récurrence.

Mais, d'autres fois, le mécanisme de la récurrence est calqué sur ce qu'on observe au laboratoire : lorsqu'on fait agir, sur une culture microbienne donnée, un bactériophage homologue, en s'écartant des conditions optimales, la dissolution observée n'est que passagère : en milieu liquide on voit l'émulsion de limpide devenir trouble; sur gélose on voit les plages primitivement vierges de tout germe microbien visible se couvrir de nouvelles colonies.

Ces cultures secondaires sont à la base des cas où une amélioration avait été notée qui n'a pas été durable : le bactériophage n'était pas assez virulent, le milieu ne lui étant pas favorable, la culture secondaire est apparue.

Ce phénomène des cultures secondaires n'est pas particulier à telle ou telle espèce bactérienne; il est général et se voit dans les conditions que nous venons de signaler. Nous ne voyons pas maintenant comment on pourrait parler d'espèces homogènes : toutes les espèces bactériennes sont hétérogènes puisqu'un représentant quelconque d'une espèce dite homogène peut devenir résistant à l'action du bactériophage. Cette distinction d'espèces n'a pas plus d'intérêt en clinique que la distinction entre la résistance naturelle et la résistance acquise. Si, au laboratoire, on peut faire apparaître les cultures secondaires alors même qu'on expérimente avec un bactériophage très virulent pour l'espèce donnée, en faisant varier les conditions de température et de milieu, en clinique les conditions d'apparition des cultures secondaires sont le plus souvent différentes : là encore, il faut revenir aux antiphages : le pouvoir antiphage direct, en inhibant plus ou moins le bactériophage, diminue sa virulence et favorise l'éclosion de nouveaux germes résistants. La virulence trop faible du bactériophage employé, l'existence d'antiphages, conditionnent donc l'apparition des cultures secondaires.

On peut résumer le rôle des antiphages dans l'échec précoce

ou tardif de la bactériophagie de la façon suivante : Si le sérum du sujet traité possède un pouvoir antiphage indirect fort : échec d'emblée.

Si le sérum possède un pouvoir antiphage indirect faible : récurrence.

Si le sérum possède un pouvoir antiphage direct fort : échec d'emblée.

Si le sérum possède un pouvoir antiphage direct faible : récurrence.

Il est bien difficile d'isoler, dans le mécanisme de la récurrence, le rôle des antiphages de celui des cultures secondaires.

Nous voyons donc les deux grandes causes d'échec et de récurrences des suppurations traitées par le bactériophage. Nous avons vu comment on pouvait agir sur les antiphages; il nous reste à voir de quelle façon on peut agir sur les cultures secondaires.

COMMENT LUTTER CONTRE LA CULTURE SECONDAIRE

Comment l'éviter ? - Nous savons que l'emploi d'un bactériophage virulent amène, lorsque le sérum ne s'y oppose pas, une guérison définitive et durable.

Donc, si on veut obtenir une guérison parfaite il faut d'abord se servir de bactériophages au maximum de virulence; mais il faut savoir que de tels corpuscules, très virulents vis-à-vis de certaines souches, le sont moins vis-à-vis d'autres. On obvierez à cet inconvénient en employant un mélange de diverses souches de bactériophages.

Si le sérum du malade contient des antiphages, il faudra les faire disparaître; nous avons vu les moyens, peu pratiques à la vérité, d'arriver à ce résultat.

Comment faire disparaître les bactéries résistantes ? - On pourrait préparer un nouveau bactériophage adapté à la lyse des nouvelles bactéries, mais ce serait tomber de Charybde en Scylla, sans compter que la préparation d'un tel bactériophage demanderait un certain délai.

On a proposé, par ailleurs, de se servir de races de bactériophages adaptés à lyser les bactéries secondaires résistantes.

Vladimir SERTIC (C. R. de la Soc. de Biol., 2 mars 1929, t. C.), a montré que de tels bactériophages, possédant des qualités différentes des autres, peuvent se trouver mêlés à eux dans la même suspension. En faisant agir l'un de ces bactériophages, en quelque sorte secondaires, sur la culture secondaire corres-

pondante, on obtient la lyse. Mais il y a formation de nouvelles cultures secondaires encore plus résistantes. On peut obtenir encore un nouveau bactériophage à partir du précédent et qui arrive à lyser la culture tertiaire.

« En continuant ce procédé » dit SERTIC, « nous avons pu attaquer des formes bactériennes secondaires qui se sont montrées au début totalement résistantes à l'action de la suspension de bactériophage primitive ».

Ceci n'a, à notre avis, qu'un intérêt: c'est d'obtenir des bactériophages très actifs pour la constitution de stock-bactériophages, de tels corpuscules pouvant être inhibés par des antiphages.

CHAPITRE V

Considérations sur les avantages et les inconvénients des différentes voies d'introduction du bactériophage.

L'INJECTION SOUS-CUTANÉE A DISTANCE

La voie sous-cutanée fut la première employée. Mais à mesure que l'on faisait des injections de bactériophages chez l'homme dans un but thérapeutique, des inconvénients, et non des moindres, vinrent restreindre de plus en plus les indications de cette voie qui, à l'heure actuelle, n'est plus guère utilisée. Nous-même avons fait des injections sous-cutanées au début de notre pratique de la phagothérapie, mais, au bout de quelques mois, nous étions obligés de l'abandonner devant les échecs obtenus.

Les avantages de cette voie sont nuls; on espérait au début réaliser une sorte de vaccination du sujet: en réalité, l'effet vaccinant général est très inégal et paraît comparable, pour les affections staphylococciques et streptococciques, à celui de la vaccination antipyogène réalisée couramment.

Par ailleurs, les inconvénients sont importants :

Nous avons assez insisté sur les antiphages en temps voulu. Qu'il nous suffise de dire que la voie sous-cutanée, en utilisant le sérum du sujet, favorise leur apparition. « La voie sous-cutanée à distance du foyer », dit SAUVÉ (Soc. de Chirurgie 20 novembre 1929) « est la plus mauvaise, parce que l'organisme produit rapidement, après l'introduction du bactériophage, des antiphages qui le neutralisent avant que la circulation ne l'ait porté à la lésion ».

D'autre part, l'injection sous-cutanée loin du foyer a l'inconvénient, même lorsque le sérum ne possède pas de pouvoir antiphage, de se servir du sang comme vecteur; la majeure partie des bactériophages est englobée par les phagocytes; une petite partie arrive à destination.

Dans certain cas d'ailleurs, comme nous le verrons plus loin, il n'est pas certain que les corpuscules, arrivant à la collection

purulente par la périphérie, puissent y pénétrer. Retenons donc l'incommodité de cette voie à action lointaine, incertaine et toujours partielle. Elle ne doit plus être employée que dans des cas exceptionnels et à condition d'associer systématiquement l'autohémothérapie.

L'INJECTION LOCALE

L'injection dans le foyer infectieux est actuellement la plus employée et les auteurs qui, au début, préconisaient la voie sous-cutanée, l'ont abandonnée pour l'injection *in loco*.

Sur toute autre méthode, elle a le gros avantage d'avoir une action rapide. Ici point de vecteur, point de phagocytose diminuant le nombre des bactériophages : tous les corpuscules injectés servent dans la lutte. On se rapproche aussi près que possible des conditions expérimentales. La collection purulente peut, en effet, être considérée, dans certains cas, comme isolée du reste de l'organisme : tel malade dont le sérum possède un pouvoir anti présente, dans un foyer purulent des bactéries lysables, mais qui deviennent résistantes lorsqu'on les met « *in vitro* » en contact avec le sérum.

Dans ce cas, la collection est évidemment isolée, le sérum n'intervient pas et la lyse s'opérera *in vivo* comme *in vitro*, même s'il y a des antiphages. Inversement d'ailleurs, les bactériophages ne passeront pas dans la circulation et l'on n'aura pas à craindre l'apparition ou le renforcement du pouvoir anti.

Mais si cet isolement peut se voir dans quelques cas, il est loin d'être la règle. Que dire, en effet, des cas où le bactériophage est inactif d'emblée? Là, le sérum du malade intervient activement et c'est lui qui conditionne l'échec ou le succès dans la majorité des cas.

Dans des cas assez curieux, l'isolement est inégal :

on peut voir chez un même sujet, en état de pyohémie staphylococcique un abcès où le staphylocoque est très résistant et un autre où le staphylocoque est lysable, le sérum du sujet possédant un pouvoir anti. Le premier abcès ne guérit que par l'incision, l'autre guérissant par injection de bactériophages.

En conclusion, parfois la collection paraît isolée : les meilleures conditions sont réalisées, la guérison sera la règle. Mais dans la majeure partie des cas, la collection n'est malheureusement pas isolée. Le sérum du malade est alors un élément avec lequel il faut compter : c'est de lui que dépendra le résultat thérapeutique.

L'INJECTION INTRA-MUSCULAIRE

Elle est justiciable des mêmes critiques que l'injection sous-cutanée. Elle ne devra pas être employée.

L'INJECTION INTRA-VEINEUSE

Nous ne l'avons jamais employée. Plusieurs observations ont été publiées à propos du traitement de pyohémies, d'ostéomyélites.

On doit craindre dans ces cas le choc qui accompagne l'injection. On utilisera des suspensions de bactériophages en milieu non peptoné.

C'est une voie indiquée dans les septicémies et dans tous les cas où le bactériophage ne peut être amené directement au contact du microbe, mais on se gardera de répéter les injections.

L'INGESTION

Elle permet de renforcer et, au besoin, de renouveler la flore intestinale des bactériophages. Nous avons vu que les bactériophages existaient normalement dans l'intestin. Ils y constituent une sorte de réserve d'où ils sont portés aux différents points de l'organisme suivant les besoins de la cause.

Lorsque cette flore de bactériophages fait défaut, il est tout naturel d'essayer d'y suppléer.

Au premier chef bénéficieront de la voie digestive les affections intestinales : colibacillooses, dysentéries bacillaires, fièvres typhoïdes et para. De même sont justiciables de cette voie d'introduction les entérites, les colites, les entérocolites, où, à côté des facteurs nerveux et mécaniques, il y a à considérer un facteur infectieux qui n'est pas négligeable.

Outre les infections intestinales, les infections pyogènes pourront, elles aussi, bénéficier de cette voie. Personnellement, dans les cas sérieux, nous avons toujours employé l'ingestion en même temps que l'injection *in loco*. Le bactériophage sera absorbé à jeun dans de l'eau bicarbonatée, pour éviter l'action nocive du suc gastrique.

La voie vésicale s'emploiera en même temps que la voie di-

gestive dans les colibacilloses, après alcalinisation des urines.

Mais le bactériophage sera inopérant chez un malade traité en même temps par l'urotropine.

LES PANSEMENTS DE SUSPENSIONS DE BACTÉRIOPHAGES

Ils jouent le rôle de pansements humides. Ils en ont les avantages sans en avoir les inconvénients : macération avec pullulation microbienne.

En outre, les bactériophages ont un rôle actif, débarrassant d'abord l'épiderme des germes qui y pullulent normalement, et pénétrant dans les lésions à la faveur des solutions de continuité dues à l'évolution superficielle de la collection.

De cette revue rapide, retenons les trois principaux modes d'application du bactériophage :

L'injection *in loco*.

L'ingestion.

Les pansements.

L'ANTIPHYLAXIE

Quelle que soit la voie employée, il y a une recommandation qu'on ne saurait trop faire : il ne faut pas répéter les injections de bactériophages car, si l'on arrive de cette manière à supprimer les germes infectants, on détermine une hypersensibilité des tissus vis-à-vis des mêmes germes. Le bactériophage est une arme à double tranchant, qui demande à être prudemment maniée et avec beaucoup de circonspection.

Cette sensibilisation, consécutive à une phagothérapie mal conduite, a été désignée par D'HÉRELLE sous le nom d'*antiphylaxie*.

« L'injection, dit D'HÉRELLE, produit chez l'animal deux phénomènes d'ordre différent : l'immunité et la sensibilisation. Avec une faible dose, la première l'emporte sur la seconde. Avec une forte dose, au contraire, l'action inhibitrice persiste pendant un temps fort long, environ 60 jours pour une injection de 20 cc. Comme nous l'avons vu pour le lapin, la sensibilisation domine et persiste si l'on répète les injections de bactériophage ».

CONCLUSION

Telles sont les conditions actuelles de la bactériophagothérapie. Si, par le bactériophage, nous pouvons guérir bien des malades, nous voyons que nous sommes assez impuissants, dans la pratique courante, à empêcher les échecs et les récives. Pratiquement, l'affection se termine dans ces cas par une incision au bistouri. Il n'y aurait que demi mal si, lors de l'incision, les lésions étaient les mêmes qu'au moment de la première injection de bactériophage. Malheureusement il arrive, dans ces cas rebelles dont nous avons parlé, que le mal progresse malgré la phagothérapie et qu'on amène au chirurgien un malade porteur d'une suppuration qui réclame une large intervention, alors que, pratiquée plus tôt, une simple incision aurait suffi. C'est le cas plus spécialement, des panaris. Une infection qui aurait guéri au début par une petite incision, s'est propagée peu à peu malgré la thérapeutique médicale, et le malade présente bientôt une ostéite, une anthrite, voire un phlegmon des gaines.

Or, la cause de ces échecs, dans tous les cas, est la même : l'existence d'un germe résistant au bactériophage.

Puisque dans ces cas, le bactériophage ne peut amener la guérison, pourquoi ne pas s'adresser à une autre méthode de traitement qui, associée à la phagothérapie, détruira les germes résistants?

La Vaccinothérapie ? Quoique très employée dans le traitement des staphylococcies, ses résultats sont des plus inconstants. Il y a certainement des malades qui bénéficient des injections de vaccin antistaphylococcique, sans qu'on puisse savoir quel est leur mode d'action. Les anticorps engendrés sont faibles ou nuls; pour certains, il faudrait tenir compte du choc provoqué par l'introduction des germes dans l'organisme. Ce choc, à la vérité est bien minime. Pour BESREDKA, seuls agiraient les antiviruses mis en liberté lors de la destruction par les phagocytes des germes inoculés.

Quel que soit le mode d'action de ces vaccins, ce qui nous intéresse ici, c'est leur résultat et la possibilité de les associer aux bactériophages.

Le résultat de la vaccinothérapie antistaphylococcique est très inégal et souvent décevant. L'application que nous avons faite de ce procédé ne nous a pas donné des résultats très satisfaisants; nous avons vu des furonculoses continuer à évoluer malgré les injections; nous avons vu des malades vaccinés et paraissant guéris, revenir nous trouver avec de nouvelles poussées

au bout de quelques semaines ou de quelques mois, si bien que nous restons sceptiques sur les résultats de cette méthode. Mais ce qui surtout nous la fait rejeter, c'est l'antagonisme qui nous paraît exister entre les propriétés, connues ou non, développées dans le sang de ces malades après l'injection de vaccin et l'action du bactériophage.

Nous avons déjà dit que RAIGA avait obtenu des échecs à l'injection de bactériophages chez des malades vaccinés et nous mêmes avons observé l'apparition d'antiphages indirects après vaccinothérapie.

L'association des deux méthodes est donc irréalisable. En dehors de la bactériophagie, la seule thérapeutique qui ait donné de très bons résultats dans la lutte contre les infections cutanées, est l'antivirusthérapie due à BESREDKA.

Nous verrons que l'association d'antivirus au bactériophage, non seulement est possible, mais qu'elle donne des guérisons là où le bactériophage employé seul aurait été impuissant.

Pour le moment, nous allons voir ce qu'on entend par anti-virus, ses propriétés, sa préparation. Nous prendrons les principaux éléments de cet exposé dans les différentes publications de BESREDKA.

CHAPITRE VI

LES ANTIVIRUS

Q'ENTENDONS-NOUS PAR ANTIVIRUS ?

Si le terme d'antivirus est nouveau, le phénomène qui a donné lieu à la découverte de BESREDKA a été observé il y a déjà longtemps. PASTEUR avait remarqué qu'en cultivant des germes dans un milieu liquide qu'on ne renouvelait pas, il arrivait un moment où la multiplication ne se faisait plus. PASTEUR disait que le milieu était vacciné.

C'est à BESREDKA que revient le mérite d'avoir montré que ce pouvoir empêchant le développement des bactéries était dû à la présence de substances d'origine microbienne possédant certaines propriétés, et auxquelles il a donné le nom d'antivirus.

« Nous avons donné le nom d'antivirus à des substances d'origine microbienne susceptibles de vacciner l'organisme localement, sans le concours d'anticorps » (Antivirusthérapie, p. 1).

Pratiquement, si on prend une vieille culture en bouillon, si on la filtre sur bougie pour retenir les germes et qu'on recueille le filtrat, celui-ci contient des antivirus.

Nous allons étudier leurs propriétés sur lesquelles est basée l'antivirusthérapie.

PROPRIÉTÉS DES ANTIVIRUS

Action inhibitrice sur le développement des bactéries correspondantes

La propriété fondamentale des antivirus, propriété qui a servi à leur découverte, consiste dans l'action inhibitrice qu'ils exercent sur le développement des bactéries : des germes déposés dans l'antivirus auquel ils ont donné naissance sont incapables de s'y multiplier, mais ils conservent cependant toute leur vitalité.

Action spécifique. — Un antivirus donné a une action spécifique vis-à-vis de l'espèce microbienne par laquelle il a été produit. Une culture de staphylocoques donne naissance à un antivirus antistaphylococcique qui n'exercera son action que vis-à-vis des staphylocoques. Cette spécificité est parfois plus poussée, et un antivirus donné peut n'exercer son action que sur la souche qui l'a engendré.

Nous trouvons donc là une spécificité comparable à celle du bactériophage. Toutefois, elle est en général moins marquée : un antivirus donné exerce son action le plus souvent sur de nombreuses souches d'une même espèce, alors que, comme nous l'avons déjà vu, un bactériophage ne lyse que des souches bien déterminées, surtout lorsqu'il s'agit de certaines espèces microbiennes, du streptocoque par exemple.

Il ne faudrait pas exagérer en sens inverse et croire qu'un antivirus streptococcique par exemple agira contre n'importe quelle souche de streptocoques. BESREDKA a bien insisté sur ce point :

« Faisons remarquer, dit BESREDKA (*Antivirusthérapie*, p. 20), qu'il importe que les cliniciens soient bien pénétrés de la spécificité des antivirus, laquelle est beaucoup plus rigoureuse qu'on ne le croit communément. »

Affinités des antivirus. — Chaque antivirus, à quelque espèce microbienne qu'il appartienne, possède les mêmes affinités organiques que l'espèce dont il est issu. De même que le staphylocoque et le streptocoque ont une affinité bien marquée pour la peau, de même les antivirus anti-staphylococciques et anti-streptococciques auront une affinité pour cet organe.

On peut comparer en tous points les affinités des virus et des antivirus; mais alors que le virus a une action pathogène, l'antivirus exerce une action immunisante.

Mais chaque espèce d'antivirus n'a pas seulement une affinité organique, toutes les cellules de l'organe sensible ne se comporteront pas de la même manière; seules certaines d'entre elles, les cellules réceptives, absorberont l'antivirus. D'ailleurs, elles seules ont besoin d'être vaccinées puisque, comme nous l'avons dit au début de cet ouvrage, ce sont elles qui sont attaquées par les virus.

Les antivirus vont donc se fixer sur ces cellules, les vaccinant, les empêchant de réagir, les saturant en quelque sorte, laissant alors aux phagocytes le soin de débarrasser l'organisme des germes correspondants, qui ne jouent plus que le rôle de saprophytes.

C'est ainsi que si l'on applique sur la peau rasée d'un cobaye un pansement d'antivirus staphylococcique, celui-ci ira se

fixer électivement sur les cellules réceptives de la peau. Si, ultérieurement, au niveau de la région vaccinée, un staphylocoque vient à pénétrer, naturellement ou expérimentalement, les cellules vaccinées ne réagiront plus, et le staphylocoque sera la proie des phagocytes.

Les antivirus qui n'ont qu'un rôle inhibiteur sur les bactéries correspondantes, dont ils empêchent la multiplication, qui n'ont pas vis-à-vis d'elle de rôle bactéricide direct, jouent donc un rôle important dans leur disparition de l'organisme, en permettant aux phagocytes de les englober.

PRÉPARATION DES ANTIVIRUS

Divers procédés peuvent être employés pour obtenir l'antivirus correspondant à une souche bactérienne donnée. Le plus simple et le plus sûr est celui qui consiste à cultiver la bactérie en milieu liquide et à la laisser vieillir à l'étuve à 37° pendant 8 à 10 jours. Au bout de ce temps, on filtre et on ensemence le filtrat avec la même bactérie. Au bout d'un nouveau séjour de 8 à 10 jours à l'étuve, on filtre de nouveau : l'antivirus ainsi obtenu sert pour l'usage thérapeutique.

Etant donné qu'ils sont élaborés par les bactéries, les antivirus peuvent être obtenus aussi par désagrégation des microbes. C'est ce qui se passe lorsqu'on réalise une autolyse par le *Thyrotrix scaber*, selon le procédé de A. ROSENTHAL.

Pour BESREDKA, il y a aussi mise en liberté d'antivirus lors de l'englobement des germes par les phagocytes, et c'est cet antivirus qui serait pour lui à la base des succès obtenus dans la vaccinothérapie et la sérothérapie.

Les anticorps qui accompagnent l'injection sous-cutanée de vaccin ne témoignent pas de l'immunité qu'ils confèrent, mais seulement de l'introduction dans l'organisme d'albumines hétérogènes.

Le bactériophage lui-même, lors de la bactériophagie, met en liberté des antivirus qui contribuent de leur côté, comme nous le verrons, au traitement de la collection purulente et à l'établissement de l'immunité locale.

Nous voyons ainsi combien les deux procédés de traitement, phagothérapie et antivirusthérapie, ont de points communs. Nous verrons plus loin la part qu'il faut donner à l'antivirus dans les résultats de la bactériophagie.

Quant à l'activité de l'antivirus obtenu par les différents procédés, elle serait, pour BESREDKA, plus grande lorsqu'on procède au vieillissement de la culture que lorsqu'on détermine sa lyse.

LES ANTIVIRUS EN THÉRAPEUTIQUE

Possédant des antivirus, on peut en faire facilement usage dans le traitement des affections microbiennes. Mais il est un point sur lequel on ne saurait trop insister: l'antivirus est un produit mort qui, par conséquent, n'est pas susceptible d'adaptation comme le bactériophage. Or comme nous l'avons dit, la spécificité d'un antivirus est parfois très poussée, si bien que seule la souche qui a servi à sa préparation peut être influencée. Un antivirus donné peut donc n'avoir qu'une action très limitée.

Le manque d'adaptation des antivirus est la cause des échecs thérapeutiques: aussi l'autoantivirusthérapie serait elle la méthode idéale si ses indications n'étaient limitées. Dans la majorité des cas, elle est inapplicable à cause du temps qu'elle exige; seuls les cas chroniques en bénéficieront. Toutefois, si l'autoantivirusthérapie reste la méthode idéale, il n'en est pas moins vrai que, à côté d'elle, l'application d'antivirus d'espèce, ou mieux le mélange d'antivirus de diverses souches d'une ou de plusieurs espèces, donne, dans la pratique courante, de bons résultats thérapeutiques.

En combinant les deux modes de traitement que nous venons d'envisager successivement, en associant l'antivirus au bactériophage, on diminue les causes d'insuccès, et il est permis de penser que tel germe qui résistera à l'un ne résistera pas à l'autre.

Avant d'aller plus loin, avant d'envisager l'association bactériophage-antivirus, il est bon que nous mettions au point une critique formulée par BESREDKA sur le mode d'action du bactériophage.

Nous savons que l'on peut obtenir l'antivirus correspondant à un germe donné en lui faisant subir une désagrégation. Celle-ci pouvant être effectuée à l'aide du bactériophage, on n'a pas manqué d'attribuer à l'antivirus les bienfaits de la bactériophagie.

« Notons », dit BESREDKA, « que l'antivirus obtenu au moyen du bactériophage est aussi actif chauffé à 100° ou non chauffé; ce qui montre, soit dit en passant, que l'effet exercé par le principe bactériophage ne réside pas en lui-même, mais dans les produits d'autolyse auxquels il donne naissance (antivirusthérapie, p. 7).

Et ailleurs :

« Plusieurs auteurs ont publié des cas favorables obtenus par applications de pansements au bactériophage staphylococcique. La vaccinothérapie locale réalisée par ces pansements n'est pas, vraisemblablement, due à l'action directe du bactériophage, car on obtient le même résultat avec le bactériophage

tué à 100°. L'effet curatif doit être attribué au produit mis en liberté lors de la désagrégation des staphylocoques; en d'autres termes, le mode d'action dans les cas d'application des bactériophages ne diffère point de celui qui a lieu dans les cas d'application d'antivirus ». (Antivirusthérapie, p. 317).

Que les suspensions de bactériophages employés contiennent de l'antivirus, il n'y a aucun doute, mais attribuer toute l'action thérapeutique du bactériophage à l'antivirus est pour le moins excessif. Nous n'allons pas revenir ici sur les propriétés lysantes du bactériophage; qu'il nous suffise de rappeler qu'il a un rôle actif, destructif, sur les bactéries: rôle direct que ne possède pas l'antivirus. Si le principe actif était la substance solubilisée des bactéries, peu importerait la virulence du bactériophage.

La critique de BESREDKA confond d'ailleurs le pouvoir curatif et le pouvoir immunisant. Le premier dépend de la disparition des bactéries, et ici le bactériophage intervient plus rapidement que les phagocytes. Ce n'est que secondairement, lorsque les bactéries sont détruites, que le pouvoir immunisant dû à l'antivirus mis en liberté intervient: encore l'immunité locale, pour s'établir, demande-t-elle un délai minimum de vingt-quatre heures. Par ailleurs, que l'antivirus, employé seul en pansement, les bactériophages étant détruits, amène des guérisons, nul ne l'a jamais contesté: mais ce fait n'infirmes pas la valeur du bactériophage.

CHAPITRE VII

CONSIDÉRATIONS SUR LES DIFFÉRENTES VOIES D'INTRODUCTION DES ANTIVIRUS

Les recherches de BESREDKA ont porté sur des antiviruses provenant de germes possédant des affinités pour la peau : ce sont ces germes qui nous intéressent ici.

LE PANSEMENT

C'est la meilleure méthode d'application thérapeutique des antiviruses.

« Le pansement spécifique, à base de cultures filtrées, agit à la fois sur les microbes et sur les cellules. Il arrête la pullulation des uns, il active les fonctions défensives des autres. Ce pansement réunit les avantages du pansement antiseptique et du pansement aseptique, sans en avoir les inconvénients. Il offre, en plus, cet avantage qui ne se trouve dans aucun des deux, qui est d'agir d'une façon spécifique sur les cellules et sur les microbes » (Immunisation locale, p. 120).

L'INJECTION SOUS-CUTANÉE

Elle possède les mêmes propriétés que le pansement; toutefois l'action immunisante est moins marquée.

L'INJECTION INTRA-VEINEUSE

BESREDKA conseille d'y recourir en cas de septicémie. Nous n'en avons nous-même aucune expérience.

Les autres voies d'introduction ne paraissent avoir aucun effet immunisant : un cobaye ayant reçu par exemple une injection intrapéritonéale d'antivirus staphylococcique ne peut résister à une dose mortelle de staphylocoques. Plus on s'éloigne de la peau, moins l'immunisation est efficace, du moins en ce qui concerne les infections à germes pyogènes; mais si, dans ces cas, l'antivirus perd son pouvoir immunisant, il conserve toujours celui d'empêcher le développement des bactéries dans la mesure où il est en contact avec elles.

CHAPITRE VIII

L'ASSOCIATION ANTIVIRUS BACTÉRIOPHAGE

Préconisée par Pierre ROSENTHAL (Soc. de Biol., 30 novembre 1929, Presse Médicale, 24 mai 1930) cette association repose sur les principes qui découlent des considérations précédentes.

Le bactériophage seul est incapable, dans certains cas, de lyser les germes en présence desquels il se trouve. Quel que soit le mécanisme, il peut se réduire à ceci : le germe résiste.

L'antivirus seul peut, d'autre part, être dans l'impossibilité d'agir sur une bactérie donnée, ceci se comprenant d'autant plus que, comme nous l'avons déjà dit, l'antivirus est un produit mort qui ne peut s'adapter : même en employant diverses souches pour sa préparation, il peut n'avoir aucune action.

Puisque ces deux méthodes employées séparément peuvent échouer, pourquoi ne pas les réunir?

L'ASSOCIATION EST-ELLE POSSIBLE

Le bactériophage peut-il exercer une action sur l'antivirus, et réciproquement? La meilleure manière de prouver la possibilité de cette association, c'est d'inoculer un antivirus avec du bactériophage. Pratiquement, on prend deux tubes : dans l'un on a mis une certaine quantité d'antivirus staphylococcique par exemple tandis que l'autre a reçu la même quantité de bouillon

Les deux tubes reçoivent une goutte d'une suspension de bactériophages et sont mis à l'étuve.

Puis, on inocule deux tubes de culture staphylococcique en bouillon avec, respectivement, une goutte de chacune des suspensions de bactériophages : la bactériophagie se produit dans les mêmes délais et avec la même intensité dans les deux tubes. La présence d'antivirus n'a donc exercé aucune influence nocive sur le bactériophage.

On peut faire l'expérience suivante, faite par D'HÉRELLE. On prend deux cultures en bouillon, l'une jeune, l'autre âgée, de la même bactérie. On centrifuge chacune des deux cultures.

Le culot de l'une est émulsionné dans le liquide de l'autre de

telle sorte qu'on a d'une part, des bactéries âgées dans un milieu jeune et, d'autre part, des bactéries jeunes dans un vieux milieu.

On ensemence chaque émulsion avec une goutte de suspension du bactériophage homologue et on met à l'étuve. Le tube où se trouvaient bactéries jeunes et vieux milieu s'éclaircit rapidement tandis que l'autre reste louche. Le milieu n'a donc pas d'influence sur l'action du bactériophage, seules les bactéries ont déterminé l'allure des phénomènes observés : on sait en effet qu'elles sont d'autant plus sensibles au bactériophage qu'elles sont plus jeunes.

D'ailleurs toute suspension de bactériophages ne contient elle pas de l'antivirus, prouvant ainsi la possibilité de l'association des deux substances?

DANS QUELLES CONDITIONS ANTI-VIRUS-BACTÉRIOPHAGE DOIT-ELLE ÊTRE RÉALISÉE

Il pourrait sembler inutile, au premier abord, d'ajouter de l'antivirus à une suspension de bactériophages qui en contient déjà, et en effet cette association serait inutile si l'antivirus ajouté était dirigé contre la même souche bactérienne; on ne ferait qu'augmenter la quantité d'antivirus.

Aussi bien, l'association à un bactériophage donné de l'antivirus homologue n'est pas le but que nous nous proposons.

Ce que doit viser principalement l'antivirus dans la thérapeutique mixte, c'est l'attaque des bactéries résistantes.

Or, ces bactéries sont de plusieurs sortes :

Les unes ont acquis la résistance par suite de la présence dans le sérum, d'antiphages indirects.

Les autres sont devenues réfractaires au bactériophage : ce sont des germes secondaires.

Ce sont ces deux sortes de germes que l'antivirus doit combattre.

Voici comment se fait la préparation d'un tel antivirus : (P. ROSENTHAL, *C. R. de la Soc. de Biol.*, t. CII, p. 734, 30 nov. 1929) :

« Des cultures bactériennes sont lysées *in vitro* par le bactériophage homologue, en s'éloignant légèrement des conditions nécessaires à une lyse définitive. De la sorte, nous obtenons rapidement des cultures secondaires. D'autre part, nous faisons agir des antiphages indirects sur les bactéries lysables des Cultures primaires, et cela en présence du bactériophage homologue; dans ces conditions, les bactéries devenues résistantes continuent à se développer. Ces bactéries et celles des cultures secondaires, les unes et les autres parfaitement résistantes au

principe lytique, sont alors cultivées en bouillon après un séjour prolongé à l'étuve à 37°, elles sont filtrées sur bougies Chamberland L 5 soigneusement contrôlées.

« L'application de l'antivirus ainsi obtenu crée une immunisation locale, spécifiquement dirigée contre les bactéries devenues résistantes au bactériophage, et empêche leur action pathogène, évitant ainsi les causes d'échec décrites ci-dessus ».

L'union de ces deux méthodes a non seulement des avantages thérapeutiques immédiats : elle en a aussi dans l'établissement de l'immunité, comme nous le verrons plus loin.

CHOIX DE LA VOIE D'INTRODUCTION DU MÉLANGE ANTIVIRUS-BACTÉRIOPHAGE L'INJECTION LOCALE

La meilleure voie d'introduction est celle qui convient également à chacun des constituants : c'est dire que l'on emploiera, toutes les fois que ce sera possible, l'injection locale.

La technique de cette injection est simple, mais elle varie avec chaque cas particulier ; voici celle que nous avons employée et qui nous a donné les meilleurs résultats :

1) *Furoncle* — Au début, à la période où l'on n'observe qu'une papule rosée, le pansement mixte, avec antivirus et bactériophage, en liquide ou en pommade, suffit.

À la période d'état, lorsque le furoncle pointe, sans toutefois donner issue à du pus, il faut injecter un peu du mélange antivirus-bactériophage. Nous avons presque toujours, dans ces cas, fait pénétrer l'aiguille un peu en dehors de la zone inflammatoire et l'avons poussée obliquement dans le centre du follicule infecté.

L'injection a toujours été faite très lentement, en raison de la douleur que cause la distension brusque de la collection. L'injection produit une sensation de brûlure qui persiste quelque temps.

La quantité injectée a été en moyenne de un demi à un centimètre cube, selon l'importance du furoncle.

À la période d'élimination du bourbillon, lorsqu'il existe un petit pertuis au sommet du furoncle, nous faisons pénétrer l'aiguille par cette ouverture et réalisons un véritable lavage du furoncle. Il nous est d'ailleurs arrivé plusieurs fois de voir se produire spontanément le pertuis au cours de l'injection faite à la base du furoncle ; le liquide injecté d'un côté sort de l'autre, permettant ainsi un bon lavage. D'ailleurs, dans ce cas, le pronostic est des plus favorables.

2) *Anthrax*. — Nous employons la même technique que

pour le traitement des furoncles, mais lorsque l'anthrax tend à progresser, nous n'hésitons pas à l'encercler : nous faisons quatre à cinq injections intradermiques, à la limite de la lésion. Presque toujours, à la voie locale nous associons, dans ces cas, la voie buccale.

En tout cas, les pansements sont faits avec le mélange anti-virus-bactériophage.

Lorsque le pus est collecté, nous commençons par l'évacuer par aspirations à l'aide d'une seringue, dans la mesure du possible, le pus épais et grumeleux au début se prêtant mal à l'aspiration. Qu'il s'agisse de furoncles ou d'anthrax, on observe à la suite des injections une disparition progressive de la douleur; lorsque l'affection a été prise au début, il n'y a pas d'élimination : tout se résorbe.

Lorsque le traitement a été institué à une période plus avancée, on observe une liquéfaction très marquée du pus; les bourbillons s'éliminent facilement, la cicatrisation est rapide.

M. le Professeur agrégé MOURE signalait récemment (Soc. de Chirurg., 16 mai 1931) quelques particularités qu'il avait observées au cours du traitement de furoncles et d'anthrax par les injections *in loco* du mélange antivirüs-bactériophage. Dans plusieurs cas, il vit apparaître, dans les six à dix jours après le début des injections, et alors que les bourbillons étaient éliminés, des petits nodules inflammatoires, rouges, douloureux, ayant les dimensions d'une lentille ou d'une pièce de cinquante centimes. L'injection de quelques gouttes du mélange anti-virus-bactériophage dans chacun de ces nodules les faisait disparaître. A la vérité, au cours du traitement de nombreux furoncles et anthrax, nous n'avons observé de tels faits qu'une seule fois, chez une malade qui souffrait d'un volumineux anthrax de la nuque et dont malheureusement, nous n'avons pu recueillir l'observation.

Par ailleurs, après la guérison, il persiste au niveau de la lésion, une plaque indurée, indolore, dont la surface est violacée; la disparition de cette induration peut demander plusieurs semaines, mais d'autres fois les téguments redeviennent souples en quelques jours comme c'est le cas dans les suppurations traitées à leur début.

3) *Panaris*. — Les panaris anthracoides que nous avons traités ont été soignés comme des furoncles.

Les panaris de la phalange unguéale, les tournioles, ont été traités par injection locale, dans le foyer, sans anesthésie.

Pour les panaris sous-cutanés, nous avons presque toujours fait une anesthésie locale par deux injections de chaque côté de la première phalange du doigt atteint, et en ayant soin

d'introduire l'aiguille par la face dorsale et non par la face palmaire. Nous avons employé, pour l'anesthésie, la solution de novocaïne à un pour cent.

Cette anesthésie préalable nous paraît nécessaire car, dans ces panaris sous-cutanés siégeant bien souvent à la pulpe des doigts, les piqûres sont extrêmement douloureuses et les réactions légitimes du patient entravent les injections et limitent leur action.

Le pus des panaris phlyténoides est évacué et remplacé par du liquide actif.

4) *Érysipèles*. — Nous avons presque toujours fait le cerclage de la plaque érysipélateuse par des injections intradermiques et avons toujours remarqué l'arrêt de l'extension juste à la limite de l'injection. Nous avons pu entraver ainsi dans trois cas, l'extension au cuir chevelu.

5) *Acné Pustuleuse*. — Chez des malades ayant été l'objet de multiples traitements qui n'avaient amené aucune amélioration notable, nous avons obtenu la disparition de l'acné : les cas que nous avons traités étaient tous des acnés de la face. Voici la méthode que nous avons employée : nous avons recommandé des frictions énergiques sur la peau glabre avec une compresse stérile imbibée du mélange antivirus-bactériophage. Des applications, d'autre part, étaient faites sur la peau rasée aussitôt après le passage du rasoir. Nous devons à la vérité de dire que nous avons obtenu les mêmes résultats avec l'antivirus seul, sans bactériophage. Dans les deux cas, les pustules d'acné ont disparu.

NOMBRE D'INJECTIONS

Il faut être très strict, faire le moins d'injections possible car, d'une part, il est inutile de faire souffrir un malade en lui appliquant un traitement qui ne s'impose pas et, d'autre part, bien qu'adaptée à empêcher les germes résistants, l'injection d'antivirus-bactériophage, fréquemment employée, pourrait amener un état d'antiphylaxie désastreux pour le malade.

RYTHME DES INJECTIONS

Après la première injection, il faut revoir le malade le lendemain; souvent on observe une réaction focale qui surprend si l'on n'est pas averti. Dans ces cas, le malade sera revu le jour suivant puis tous les deux jours. En moyenne nous avons fait deux à trois injections, une tous les deux jours.

En présence d'une réaction focale, le lendemain d'une injection, on se basera surtout sur la douleur pour faire ou non une seconde injection.

DOSES

Elles sont variables avec chaque cas : un furoncle banal ne demande guère plus d'un quart de centimètre cube. Le cerclage d'un erysipèle demande 4 à 5 centimètres cubes.

RÉACTIONS

Très souvent, dans les heures qui suivent, survient une réaction générale avec poussée de fièvre. Elle n'est jamais grave. La réaction focale peut s'observer, comme nous l'avons dit, mais elle s'accompagne d'une diminution nette de la douleur.

INCOMPATIBILITÉS

Il ne faudra, dans aucun cas, employer d'antiseptiques.

L'INGESTION

La voie buccale est indiquée, non seulement dans les infections intestinales, mais encore comme adjuvant dans les infections pyogènes. Nous recommandons aux malades de prendre isolément bactériophage et antivirüs.

Le premier est absorbé dans un peu d'eau de Vichy le matin à jeun.

Le second est absorbé de la même façon, le soir, au moins trois heures après le dîner.

LE PANSEMENT

Peut donner de bons résultats, employé seul. En tous cas, on devra toujours associer les pansements aux autres voies d'introduction.

CHAPITRE IX

L'ASSOCIATION ANTIVIRUS-BACTÉRIOPHAGE ET L'IMMUNITÉ DANS LES INFECTIONS CUTANÉES A GERMES PYOGÈNES

Pour se rendre compte de l'action immunisante de l'association antivirus bactériophage, il faut envisager séparément le rôle des constituants : à l'antivirus revient un rôle immunisant de premier plan ; il est absorbé par les cellules réceptives qui, une fois vaccinées, ne réagiront plus et ne modifieront pas l'action des phagocytes vis-à-vis des germes infectants. Mais cette immunisation est strictement locale, régionale et seule est immunisée la région qui a été traitée. Pour vacciner tous les téguments, il faudrait agir sur de vastes surfaces, comme l'a fait BESREDKA chez le cobaye, mais ce qui est possible chez l'animal ne l'est guère chez l'homme.

Dans des cas d'acné pustuleuse de la face, nous avons traité, par l'antivirus simple, les téguments rasés. Nous avons obtenu une immunité correspondante se superposant à la région soumise au traitement. Par contre, le front continuait à présenter de l'acné. Après avoir frictionné énergiquement le front avec de l'antivirus, l'acné a disparu de la face, mais le cou a présenté quelques pustules. Ainsi, l'immunité réalisée par l'antivirus nous apparaît strictement régionale, du moins lorsqu'on opère sur des surfaces relativement petites, comme c'est le cas chez l'homme.

Quant au bactériophage, il faut tenir compte, dans l'immunité qu'il engendre, du rôle des différentes substances contenues dans le liquide qui accompagne nécessairement les corpuscules : substances qui résultent de la bactériophagie. Or, que contient une suspension de bactériophages, outre les corpuscules ?

D'abord des antivirus, puis des antigènes vraisemblablement très divers et des substances solubles provenant des bactéries lysées.

L'antivirus ajoute son action à celui qui lui est associé *in vitro* mais ils sont dirigés chacun vers des germes de souches différentes, si bien que l'immunité s'en trouve renforcée. A ces antivirus s'associent encore ceux qui sont mis en liberté lors de la lyse des bactéries infectantes dans l'organisme de l'individu traité.

Les antigènes contenus dans la suspension de bactériophages sont analogues à ceux contenus dans un vaccin, et c'est pour cette raison que le rôle vaccinant général des suspensions de bactériophages est variable suivant les affections traitées.

Si, dans certaines maladies animales, D'HÉRELLE a pu obtenir une immunité générale stable, il n'en est pas de même des infections strepto-staphylococciques, où l'immunité générale est des plus inconstante. C'est sans doute en grande partie aux antigènes qu'il faut attribuer les succès obtenus dans les furonculoses par des injections sous-cutanées à distance de bactériophages. Mais comme nous l'avons déjà dit, ces antigènes staphylococciques ont des résultats très inconstants et peu durables.

L'immunité réalisée par la thérapeutique antivirus-bactériophage est avant tout une *immunité locale*, quel que soit le processus de son établissement : mieux que toute discussion, c'est l'expérience qui le démontre : jamais nous n'avons vu un furoncle apparaître là où un autre avait été traité et guéri. Il persiste certainement dans cette région une immunité locale. Celle-ci est spécifique : la région immunisée contre le staphylocoque reste sensible au streptocoque.

CONCLUSIONS

De l'étude que nous avons faite des actions respectives du bactériophage et des antiviruses, retenons que ces deux substances, employées séparément ne sont pas toujours efficaces. Les échecs de la bactériophagie sont dus en grande partie à la présence, dans le sang des malades, de substances entravant directement ou indirectement l'action du bactériophage : substances qu'on a désignées sous le nom d'antiphages. La présence de ces antiphages est en partie à l'origine de l'apparition des cultures secondaires, que viennent mettre en évidence les récidives après guérison apparente.

Antiphages et cultures secondaires entraînent l'échec de la bactériophagothérapie : échec qui se résume en ceci : on a affaire à un germe résistant.

Par ailleurs, l'antivirus employé seul, s'il est capable de donner de beaux résultats, a lui aussi à son passif des échecs dus à l'impossibilité de son adaptation, à sa spécificité. L'antivirus adapté à la thérapeutique mixte doit être dirigé contre les bactéries résistantes au bactériophage : celles créées par les antiphages et celles à l'origine des cultures secondaires.

Ces antiviruses ainsi associés aux bactériophages permettront la disparition des bactéries résistantes qui auraient sans cela échappé à la destruction et auraient été à l'origine soit des échecs soit des récidives.

Cette association permet en outre de procurer une qualité d'immunisation locale supérieure à celle que la suspension de bactériophages aurait été capable d'établir seule.

Quant à l'application thérapeutique de l'association antivirus-bactériophage, elle donne en pratique ce que la théorie permettait d'en attendre; mais il faut, pour retirer de ce mode de traitement des infections pyogènes tout le bénéfice possible, observer certains principes, tels ceux-ci :

Ne pas faire d'injections sous-cutanée à distance du foyer infectieux;

Ne pas injecter de fortes doses;

Ne pas répéter les injections car on déterminerait une hypersensibilité de la région qui nous a paru supérieure à l'immunisation obtenue : l'immunisation paraît céder le pas à l'hypersensibilité.

Au cas où l'on aurait affaire à une infection pyogène particulièrement résistante nécessitant de nombreuses injections, il serait préférable, tout en employant la même technique, d'inactiver au préalable le bactériophage par la chaleur, afin d'éviter cet état d'hypersensibilité des téguments qui est désastreux.

Par ailleurs, il est nécessaire de recourir à une technique qui, tout en suivant les principes généraux qui découlent des considérations précédentes, pourra avoir des variantes selon tel ou tel cas.

Nous répétons que pour les furoncles il faut faire pénétrer l'aiguille un peu en dehors des furoncles, pour atteindre ensuite obliquement le centre même du follicule. Il faudra éviter les injections brusques, rapides, très douloureuses, et faire au contraire des injections lentes, avec de la douceur et de la patience : qualités que le malade sait apprécier et dont il est reconnaissant.

Lorsqu'on a affaire à un furoncle en partie fistulé il faut faire un simple lavage avec le mélange antivirus-bactériophage, là aussi avec de la douceur et en prenant des précautions ; de cette façon le malade supporte le traitement avec confiance.

Dans les furunculoses rebelles, chez des malades dont le sang contient toujours des antiphages, on associera l'autohémothérapie.

Pour les panaris, éviter l'anesthésie dans la mesure du possible ; mais ne pas hésiter à y recourir si l'on sait que le malade souffrira davantage des injections thérapeutiques que des deux injections de novocaïne qui, faites à la face dorsale de la première phalange, ne sont pas très douloureuses.

Dans chaque cas, on pèsera les circonstances, car il est bien difficile, sinon impossible, d'indiquer une technique générale valable pour chaque cas particulier.

En utilisant cette méthode à la période la plus rapprochée du début de l'infection, on peut espérer la faire avorter ou réduire son évolution au minimum. Pour cette raison, nous pouvons dire, avec notre maître M. le Professeur agrégé MOURE, que les affections telles que furoncles, anthrax, hydrosadénites ne sont plus guère justiciables du traitement chirurgical.

Après avoir constaté les déformations, les cicatrices inesthétiques, les pertes de fonctions plus ou moins accusées, les doigts fixés en crochet dus à des panaris mal incisés, on ne peut s'empêcher de trouver bonne une méthode d'application qui,

le plus souvent, empêche l'incision ou réduit l'acte chirurgical au minimum : c'est-à-dire l'incision d'une peau blanche, insensible, distendue par du pus liquide qui, une fois évacué, laisse une petite induration qui disparaît progressivement laissant la peau souple, saine, sans cicatrice.

OBSERVATIONS

Nous ne rapporterons ici que quelques cas parmi ceux qu'il nous a été donné de traiter. Nous ne ferons que citer les nombreuses furunculoses qui ont bénéficié du traitement et qui représentent certainement la majorité des infections pyogènes que nous avons soignées; leur sensibilité au traitement, les succès constants que nous avons eus, nous permettent de dire que l'association antivirüs-bactériophage représente le traitement de choix des furoncles. Cent cinquante cas environ ont été traités par cette méthode. Malheureusement, des observations ont été perdues, d'autres n'ont pas été prises ou sont incomplètes. Parmi les observations que nous avons, nous ne citerons que celles nous paraissant offrir un intérêt, tant par les signes fonctionnels accompagnant la suppuration que par les signes locaux.

Au cours du traitement de toutes les affections dont nous allons relater les observations, nous nous sommes servi presque exclusivement d'une suspension de bactériophages antipyogènes et des antivirüs préparés avec les germes résistants correspondants, selon les données exposées plus haut (1).

Chaque ampoule de bactériophages contenait la proportion suivante de corpuscules pour mille centimètres cubes.

Bactériophages antistaphylococciques	500
— antistreptococciques	300
— antipyocyaniques	200

Les bactériophages étaient entraînés constamment à lyser de nouvelles souches bactériennes pour obtenir le maximum de virulence. En moyenne, dans chaque ampoule, il y avait cinquante races de bactériophages antistaphylococciques, autant de bactériophages antistreptococciques, et douze de bactériophages antipyocyaniques.

Quant aux antivirüs, leur variété était deux fois plus grande puisque, à une bactérie donnée nous opposons deux antivirüs : celui préparé avec les germes des cultures secondaires et celui préparé avec les bactéries devenues résistantes sous l'action des antiphages. Les cultures servant à la fabrication de ces antivirüs étaient renouvelées très souvent.

Si l'on ajoute à ces antivirüs ceux qui se trouvent normalement dans toute suspension de bactériophages, on conçoit la

(1) La préparation des bactériophages et des antivirüs a été faite dans les laboratoires de M. le Dr Pierre ROSENTHAL.

variété de principes actifs contenus dans le mélange des deux ampoules.

Ce mélange antivirüs-bactériophage était fait au moment de l'emploi et dans une capsule stérilisée ou simplement dans la seringue, en aspirant successivement le liquide de chaque ampoule.

Généralement, le mélange était fait à volume égal, sauf dans les cas où il était nécessaire de faire une troisième ou une quatrième série d'injections. Dans ce cas, nous prenions plus d'antivirüs que de bactériophage.

Dans les observations qui vont suivre, nous avons cru nécessaire de distinguer les infections staphylocciques pures des infections à germes associés et à streptocoques.

Les infections staphylocciques pures telles que les furoncles, les anthrax, les hydrosadénites, les panaris anthracoides, ne sont plus justiciables de l'acte chirurgical, mais des injections de substances actives.

Dans le traitement des infections à germes associés, tels les panaris sous-cutanés et autres, le rejet de l'acte chirurgical est moins systématique et on comprend qu'un chirurgien, en présence d'un panaris qui menace la gaine, n'hésite pas à employer le bistouri, quitte à faire des pansements avec le mélange actif.

Quant au traitement de l'érysipèle, qui nous a toujours donné d'excellents résultats, nous le jugeons nettement supérieur au traitement palliatif employé généralement.

Parmi les observations publiées, notons que les furoncles et anthrax ont guéri dans des délais variant de 6 à 18 jours. Les panaris et phlegmons anthracoides ont mis de 4 à 13 jours à guérir, tandis que les hydrosadenites ont nécessité un temps variant de 1 à 16 jours.

En moyenne il a fallu, dans chaque cas, faire deux séries d'injections.

INFECTIONS STAPHYLOCOCCIQUES

FURONCLE DU MENTON

Mme B Thérèse, 32 ans.

25 septembre 1930. — Cette malade présente un furoncle gros comme une noix, avec empâtement diffus de tout le menton, gagnant vers la région sous maxillaire. Les douleurs sont très vives et empêchent le sommeil. Le plancher de la bouche est souple et l'examen par l'intérieur de la bouche ne montre pas d'œdème sous la langue.

Cerclage AVB STAPHY, puis ponction et lavage avec AVB.

27 septembre 1930. — Le soulagement a été presque immédiat à la suite des piqûres.

Au point de vue local, le furoncle suppure et s'est ouvert par un pertuis. La région sous-mentale reste empâtée et le plancher de la bouche toujours intact.

Lavage et pansement humide AVB PYO.

2 septembre 1930. — Amélioration considérable. La région sous-mentale est d'aspect normal. Le furoncle a cessé de suppurer. Il persiste encore deux petites papules rouges entourant les pertuis par où s'est ouverte la collection. Ils sont en voie de cicatrisation.

M. S. Henri 56 ans.

Vient consulter le 22 février 1931 pour un gros furoncle siégeant dans la région sous maxillaire droite, tout près du menton. Ce furoncle est à peu près gros comme une pièce de deux francs et évolue depuis six jours.

Cerclage AVB STAPHY.

23 février 1931. — Ouverture de la collection.

Lavage AVB.

25 février 1931. — Elimination d'un bourbillon.

27 février 1931. — Elimination d'un autre bourbillon, à la suite de laquelle toute trace d'inflammation disparaît.

1^{er} mars 1931. — Le malade sort, la plaie étant complètement cicatrisée.

Vers le 10 mars, il revient se présenter car il est effrayé par la persistance d'une induration à la place du furoncle. Il s'agit d'un nodule induré et résiduel, et nous le rassurons.

FURONCLE DE L'AILE DU NEZ.

M. B... John, 25 ans, Maison, Américaine, Cité Universitaire.

Malade pâle, fatigué, grand et maigre, qui vient de présenter un panaris péri-unguéal guéri par simple incision de la phlyctère.

A peine le panaris est-il guéri qu'apparaît le furoncle.

12 janvier 1931. — Furoncle de la dimension d'une pièce de cinquante centimes avec œdème de la narine, du nez et de la joue. Le furoncle siège dans le pli nasal.

Injection in loco AVB.

13 janvier 1931. — Rougeur et œdème ont augmenté. La paupière inférieure est prise. Le furoncle est rouge et tendu. Toujours douloureux.

Injection in loco AVB.

14 janvier 1931. — Changement considérable. Le furoncle est ouvert

par plusieurs pertuis. La tuméfaction a diminué. L'œdème persiste. Les douleurs ont disparu.

Lavage AVB.

14 janvier 1931. — Evacuation de bourbillons.

18 janvier 1931. — Tous signes inflammatoires disparus. Il persiste deux pertuis, sur une petite induration.

20 janvier 1931. — Tout est cicatrisé.

FURONCLES DE LA JOUE GAUCHE ET DE LA RÉGION TEMPORALE.

Mme C... Angèle, 34 ans.

18 octobre 1930. — Depuis 4 mois, furonculose.

Actuellement un furoncle de la joue gauche, du volume d'une noix et un furoncle de la région temporale droite, de même volume.

Injection in loco AVB.

Pansement pommade AVB.

22 octobre 1930. — Grosse amélioration. Le furoncle de la région temporale est presque guéri. L'autre a diminué des 2/3. Plus de douleur.

Lavage AVB.

Pansement pommade AVB.

125 octobre 1930. — Guérison du furoncle de la région temporale. Celui de la joue est en voie de guérison. Apparition d'un nouveau furoncle de la nuque.

Injection AVB in loco.

27 octobre 1930. — Guérison du furoncle de la joue.

Celui de la nuque s'améliore progressivement.

31 octobre 1930. — Guérison du furoncle de la nuque.

Un nouveau petit furoncle de la région voisine. Même technique.

Guérison en deux jours par une seule injection.

FURONCLE DE LA LÈVRE SUPÉRIEURE.

M. B... Louis.

Furoncle de la lèvre supérieure, de la grosseur d'une noix.

6 novembre 1930. — Douleur intense, insomnie.

Cerclage AVB PYO, injection in loco AVB PYO.

Douleur toute la journée et la nuit suivantes.

Le 7, augmentation de la tuméfaction et œdème de toute la joue, mais douleur déjà calmée et état général meilleur.

8 novembre 1930. — Etat général et local très amélioré. Il persiste encore de l'œdème, mais sans caractère inflammatoire.

Très bonne nuit.

Très bon état général.

17 novembre 1930. — Guérison de la lèvre.

Depuis deux jours, apparition d'un furoncle à égale distance de l'œil et du furoncle de la lèvre guérie.

Injection AVB in loco.

18 novembre 1930. — Le furoncle de la joue est réduit à un petit nodule indolore, il n'y a même pas eu de suppuration et d'élimination de bourbillon.

FURONCLE DE LA NUQUE

Docteur G...

Ce confrère vient consulter pour un furoncle rouge, dur, peu douloureux, gros comme une pièce de deux francs et siégeant à la nuque.

2 avril 1931. — Injection in loco AVB STAPHY.

3 avril 1931. — L'aspect n'a pas changé. La douleur est plus vive. Une croûte apparaît sut le furoncle.

Injection in loco AVB STAPHY.

4 avril 1931. — La douleur a disparu. La tuméfaction a régressé, on peut la palper sans douleur. La croûte s'est épaissie, on croit à la guérison

7 avril 1931. — Reprise des douleurs. Le furoncle est de nouveau rouge, douloureux et tuméfié. La croûte est soulevée. Il y a des bourbillons dessous.

Lavage AVB BYO.

10 avril 1931. — Pas d'amélioration. Toujours des bourbillons. Extraction à la pince.

Lavage AVB PYO.

12 avril 1931. — Pas d'amélioration. Un nouveau foyer fluctuant apparaît au-dessus et à gauche de l'ancien.

Alors le malade disparaît. Le 20 avril il écrit qu'il n'a pu se déplacer et que cela va beaucoup mieux. Il s'est soigné lui-même.

FURONCLE DE L'AVANT-BRAS.

M. R..., 42 ans se présente à la maison de santé Dubois le 21 avril 1931 avec un furoncle de l'avant-bras.

Début le 13 avril par un petit bouton presque indolore qui grossit progressivement jusqu'à devenir, le 19 avril, large comme une pièce de deux francs.

Dans la nuit du 20 au 21 avril, les douleurs deviennent telles que le malade ne peut dormir.

21 avril 1931. — A la partie externe de l'avant-bras, au tiers moyen, on voit un furoncle de grande dimension qui occupe à peu près la largeur d'une paume de main.

La couleur en est rouge violacé, sans limite nette; au centre un petit pertuis recouvert de croûtes, l'œdème s'étend loin à distance et toute la face dorsale de la main est gonflée de façon surprenante.

Cerclage AVB STAPHY de la zone indurée.

22 avril 1931 — Ouverture de la collection.

On retire un gros bourbillon.

Lavage AVB PYO.

23 avril 1931. — La suppuration continue. L'œdème a même tendance à augmenter du côté du bras. Néanmoins, l'état local est satisfaisant.

Lavage AVB BYO.

24 avril 1931. — Les douleurs ont complètement disparu et la main est bien désenflée. On extrait encore deux bourbillons puis on lave avec AVB.

25 avril 1931. — La main est redevenue normale.

27 avril 1931. — Elimination terminée. La main et l'avant-bras sont normaux. Il persiste à l'endroit du furoncle une ulcération grosse comme une pièce de 50 centimes, entourée d'une auréole rouge.

Ulcération en bonne voie de cicatrisation.

FURONCLE DE LA FACE DORSALE DU POIGNET

Mr M... National City Bank.

Furoncle de la face dorsale du poignet :

Ce furoncle est apparu sous la forme d'un petit bouton qui s'irrita par le frottement de la manchette et grossit considérablement pendant 3 jours.

On le traita par ouataplasmes, mais les douleurs devenant considérables, la fièvre et la fatigue générale étant apparues, le malade vient consulter.

7 février 1931. — Furoncle de la grosseur d'une pièce de 2 francs, sur la face dorsale du poignet, près du bord cubital. L'œdème s'étend sur la main qui est très gonflée.

On rase la peau et fait 4 injections AVB in loco.

8 février 1931. — Le furoncle s'est ouvert par 2-3 petris.

La douleur a diminué.

Lavage par les pertuis avec AVB.

10 février 1931. — Elimination d'un bourbillon; la douleur a presque disparu comme la fièvre et la fatigue générale.

Lavage et pansement AVB.

12 février 1931. — Elimination de deux autres bourbillons, mais tout autour du furoncle initial en bonne voie de guérison apparaissent trois nodosités rouges et indurées et de nombreux points de folliculite.

On ouvre la folliculite et badigeonne au mercurochrome.

13 février. — Deux nodules qui grossissent particulièrement sont réinjectés chacun par une piqûre de AVB.

14 février. — Les nodules ont perdu tout caractère inflammatoire. La main est guérie. Il ne persiste qu'une plaque d'induration indolente à la place du furoncle.

Cette plaque a mis 10 jours à disparaître.

FURONCLE DE L'AVANT-BRAS DROIT.

Mr C... Emile, 58 ans.

15 septembre 1930. — Gros furoncle de l'avant-bras droit, avec lymphangite prenant tout l'avant-bras.

Cerclage AVB (5 piqûres) et pansement AVB STAPHY.

Les jours suivants, lavage, puis extraction de bourbillons.

20 septembre 1930. — Lymphangite complètement disparue. Furoncle guéri. Plus de suppuration mais il persiste encore un cratère.

30 septembre 1930. — En voie de cicatrisation.

Guérison.

FURONCLE DU GENOU

M. B... Louis.

31 octobre 1930. — Plaie infectée du genou droit, datant du 28 octobre 1930.

Au niveau de la face antérieure de la rotule, il existe une petite collection grosse comme une noix, avec une zone inflammatoire de 3 cm. environ.

Lavage avec AVB PYO.

4 novembre 1930. — Elimination de bourbillons depuis deux jours.

Petit cratère sur base indurée.

Pansement à la pommade AVB PYO.

FURONCLE DE LA FESSE.

M. C... David, 27 ans, étudiant.

14 septembre 1930. — Gros furoncle douloureux de la fesse droite. On cerne le foyer par plusieurs piqûres d'AVB STAPHY.

16 septembre 1930. — Le furoncle a percé. Plus de douleur depuis le 15 septembre 1930.

Lavage avec AVB STAPHY.

Pansement humide AVB STAPHY.

18 septembre 1930. — Elimination du bourbillon.

Lavage avec AVB.

20 septembre 1930. — En voie de cicatrisation.

Cratère large comme une pièce de cinquante centimes, sur une induration peu douloureuse.

26 septembre 1930. — Revu presque cicatrisé.

FURONCLE DE LA CUISSE

M. C... Pierre, 43 ans.

Furoncle de la face interne de la cuisse gauche.

6 septembre 1930. — Gros furoncle de la grosseur d'une pièce de deux francs, très rouge, évoluant depuis 4-5 jours.

Injection in loco de quelques gouttes AVB STAPHY.

8 septembre 1930. — Elimination du bourbillon.

17 septembre 1930. — Revu complètement cicatrisé.

FURONCLE AVEC ABCÈS SOUS-CUTANÉ DE LA CUISSE.

Mme Q... Maria, 55 ans,

présente le 28 octobre 1930, une collection suppurée de la face antérieure de la cuisse, évoluant depuis 10 jours à peu près. Largeur d'une paume de main.

Rougeur, chaleur, douleur.

Furunculose en évolution depuis 6 mois environ.

Cerclage avec AVB PYO.

Injection in loco.

29 octobre 1930. — Jusqu'à ce matin, augmentation des douleurs, élançements pendant une partie de la nuit. Vers deux heures du matin la malade ne souffre plus. La palpation est presque indolore, mais on constate une augmentation considérable de l'induration inflammatoire (trois fois le volume précédent).

31 octobre 1930. — La collection s'est ouverte, donnant issue à des bourbillons et à du pus.

2 novembre 1930. — En voie de guérison. La rougeur persiste mais plus d'induration, plus de pus.

Pansement humide AVB PYO.

4 novembre 1930. — Amélioration se poursuit régulièrement.

Pansement humide AVB PYO.

6 novembre 1930. — Pansement pommade AVB PYO.

13 novembre 1930. — Cicatrisation.

Apparition d'un petit furoncle. L'injection in loco d'AVB le fait disparaître.

ANTHRAX DE LA RÉGION LOMBAIRE

Monsieur S. . Amédée, 42 ans, chauffeur, vient nous trouver le 6 janvier 1931 pour un anthrax de la région lombaire gauche ayant les dimensions d'une pièce de cinq francs et entouré d'une réaction inflammatoire formant une induration étendue de forme ovale, de dix centimètres de large sur huit de haut. La douleur est très vive, entraînant l'insomnie. Le début remonte à huit jours.

Nous cerclons la région inflammatoire et faisons une injection in loco.

Le 8 janvier, la douleur est moins vive, l'anthrax plus superficiel; cependant nous faisons un nouveau cerclage. Deux jours après, lorsque nous voyons notre malade, la douleur est presque nulle, l'inflammation a beaucoup diminué. Il y a à la surface de la tuméfaction trois ou quatre pertuis qui livrent passage à du liquide. Nous faisons un lavage de la cavité qui nous permet d'enlever un volumineux bourbillon.

A partir de ce moment, l'évolution se fait vers la rétrocession des symptômes.

Le 13 janvier, lorsque nous voyons le malade pour la dernière fois, l'inflammation a disparu; seule persiste une petite région de un centimètre de diamètre environ, en voie de cicatrisation.

ANTHRAX DU DOS

Mme H... Suzanne, 56 ans.

4 mars 1931. — Cette malade extrêmement obèse entre à la maison Dubois avec 39°5 de température, souffrant d'un anthrax situé à la partie supérieure du dos et qui évolue depuis 8 jours.

[La région est déformée par une tuméfaction de la grandeur d'une assiette, extrêmement douloureuse. La peau est rouge, œdématiée sur une largeur d'une paume de main.

Cerclage avec le mélange antivirüs-bactériophage staphylococcique.

7 mars 1931. — Chute de la température. A la suite des injections, la collection s'est ouverte par un tout petit pertuis par lequel on essaie d'extirper le bourbillon.

[Du 7 au 17 mars, on essaie de vider cette énorme poche par aspiration et extractions de bourbillons par le pertuis et lavages, mais la température ayant remonté, la fluctuation devenue manifeste, on décide d'intervenir.

17 mars 1931. — Anesthésie locale, incision au bord inférieur de la suppuration (Iselin).

Ils s'écoule environ un haricot de pus épais, plein de débris sphacé- liques et bourbillonneux, sans odeur.

[Un drain. —

[La température tombe dès lors, et le 26 mars, la malade quitte le service complètement guérie.

ANTHRAX DE L'AVANT-BRAS.

[Monsieur B... Jules, brossier,

vient nous consulter le 23 décembre 1930 pour un anthrax de quatre centimètres de diamètre, siégeant à la face dorsale de l'avant-bras droit.

Au début, il y a huit jours, il y avait seulement à cette place une petite pustule que le malade écorcha. Depuis, la douleur a progressé, devenant pulsatile, tandis que la tuméfaction augmentait de volume. Tout autour de l'anthrax il y a une réaction inflammatoire marquée. Nous faisons un cerclage de la tuméfaction et une injection in loco.

Trois jours après le malade revient nous voir; il ne souffre plus et dort bien. La suppuration est bien collectée, le pus liquide s'écoule. On fait un lavage de la cavité.

Lorsque nous voyons le malade pour la dernière fois, le 6 janvier 1931, la cicatrisation est parfaite et nous donnons l'autorisation de reprendre le travail.

PHLEGMON ANTHRACOÏDE DE LA MAIN.

Monsieur F... Gaston, 37 ans, se présente à la consultation de l'hôpital Saint-Louis le 12 septembre 1930, avec un phlegmon anthracoïde de la face dorsale de la main droite. La main est en battoir; la face dorsale est rouge, chaude, douloureuse, surtout près du bord cubital. La suppuration est à maturité.

On cerne le foyer avec le mélange antivirus bactériophage antipyogène et on fait un pansement humide avec le même produit.

Le lendemain, la douleur est complètement calmée; le gonflement a diminué; le pus sort en grande abondance. Même traitement que la veille. Deux jours après, on extrait un gros bourbillon et on fait un pansement à l'AVB.

Le 17 septembre, la suppuration est arrêtée; le cratère repose sur une plaque indurée, les lésions sont en voie de cicatrisation.

PHLEGMON ANTHRACOÏDE

Monsieur A... Daniel, 18 ans, électricien, présente le 30 décembre 1930 un abcès anthracoïde de la face dorsale de la main gauche ayant débuté il y a huit jours et ayant actuellement les dimensions d'une pièce de deux francs. Insomnie.

Nous faisons un cerclage et une injection in loco.

Le lendemain la douleur est moins vive, le malade a pu dormir, mais l'aspect local est analogue et l'œdème dorsal assez important. Nous faisons un lavage de l'abcès: une aiguille fine enfoncée obliquement au centre de la collection permet l'injection, tandis que le liquide sort par un petit pertuis apparu au sommet de l'abcès.

Le malade se sentant bien ne revient nous voir que le 10 janvier pour que nous l'autorisions à reprendre son travail. A ce moment, il n'y a plus aucun symptôme inflammatoire, la peau reste seulement violacée au niveau de l'abcès guéri.

PHLEGMON ANTHRACOÏDE DE LA MAIN.

Monsieur C... Ferdinand, 39 ans, vient consulter le 25 novembre 1930 pour un phlegmon anthracoïde ayant débuté quatre jours avant, à la suite d'une piqûre d'insecte. La

main est le siège d'un œdème très marqué; en son milieu se trouve une tuméfaction blanche, de la largeur d'une pièce de un franc recouvrant une zone fluctuante, très douloureuse. La région de la tabatière anatomique est rouge et indurée. L'impotence est presque absolue, bien que les articulations et la gaine soient intactes.

Un cerclage est fait selon la méthode habituelle.

Le lendemain, la douleur est très vive, plus vive qu'auparavant; la tension est plus forte, l'œdème plus marqué.

On fait un lavage qui amène une sédation de la douleur. La nuit suivante est meilleure; au bout de 24 heures se forme une phlytène blanche grosse comme une pièce de dix centimes; tout autour, la peau est rouge, indurée, le bras est moins œdématié, la lymphangite a diminué.

Une ponction et un nouveau lavage sont pratiqués, qui entraînent, au bout de quelques heures, l'élimination du bourbillon.

Le 29, l'état général et l'aspect local s'améliorent.

Le 1^{er} décembre il reste un cratère de la dimension d'une pièce de un franc, mais sans caractères inflammatoires. Il repose sur une base indurée.

PHLEGMON ANTHRACOÏDE DE L'AVANT-BRAS DROIT

M. G..., 45 ans, présente le 7 novembre 1930 une grosse lymphangite de l'avant-bras droit consécutive d'après le malade à une piqûre infectée datant d'une semaine (accident du travail).

Cerclage AVB.

Le malade a souffert après l'intervention jusqu'à 16 heures; il a passé ensuite une nuit convenable.

8 novembre 1930. — Collection à la partie moyenne de la face antérieure de l'avant-bras.

Ponction.

12 novembre 1930. — Diminution progressive de la réaction lymphangitique.

Diminution importante de l'œdème et de la rougeur.

Il persiste à la partie centrale une collection purulente s'ouvrant par de nombreux pertuis.

Très bon état général.

Lavage AVB PYO.

14 novembre 1930. — Il ne persiste de rougeur et de réaction inflammatoire qu'au niveau de la collection initiale, surmontée de deux cratères à bords nets, en voie de cicatrisation.

Très bon état général.

Injection in loco, par les pertuis, d'AVB PYO.

ABCÈS ANTHRACOÏDE DU BRAS GAUCHE

Mademoiselle G... Simone,

se présente à nous le 9 mai 1931 avec un abcès anthracoïde du bras gauche, un peu au-dessous du pli du coude. Depuis un mois cette malade a présenté un orgelet à l'œil gauche, qui a duré trois à quatre jours, un furoncle de la nuque soigné et guéri en huit jours par des pansements humides, un abcès anthracoïde de la paume de la main droite qui a été incisé deux fois et qui n'est guéri que depuis trois jours.

Depuis quarante huit heures, est apparu la collection purulente du bras gauche. Lorsque nous voyons la malade, l'abcès a les dimensions d'une petite paume; il est rouge, chaud, très douloureux, entraînant de l'insomnie. L'avant-bras est à demi fléchi sur le bras et l'extension complète est impossible. L'articulation du coude est indemne. Il n'y a pas d'adénite axillaire.

Nous faisons une injection in loco de 2 cm³ d'AVB antipyogène. Le 11 mai, l'œdème a augmenté, envahissant une grande partie du bras et de l'avant-bras, mais la douleur est moins vive, et le pus, bien collecté, distend la peau qui est blanche. Une petite incision avec un vaccinostyle permet d'évacuer le pus et de faire un lavage de la cavité.

Le 12, l'amélioration est notable, l'œdème a beaucoup diminué; cependant nous faisons une injection in loco d'antivirus seul et un pansement humide simple.

Les pansements humides sont renouvelés tous les deux jours.

Le 18, il n'y a plus aucun symptôme d'inflammation. La région intéressée reste violacée, sèche, mais non indurée; elle est sensible à la pression forte. Nous considérons la malade comme guérie.

PANARIS ANTHRACOÏDE

Mlle B... Eugénie, 17 ans,

se présente le 14 septembre 1930 à la consultation de chirurgie de l'hôpital Saint-Louis, avec un panaris anthracoïde survenu à la suite d'une piqûre infectée de la première phalange du quatrième doigt gauche. Œdème rouge et chaud de la face dorsale de la main gauche, première phalange du quatrième doigt tuméfiée, empêchant la malade de dormir.

Traitement par AVB PYO.

16 septembre 1930. — Œdème en régression. Rougeur disparue, plus de douleur. Pustule à la tête de la première phalange du quatrième doigt gauche.

Ponction, injection modificatrice.

Pansement humide AVB PYO.

18 septembre 1930. — Elimination partielle du bourbillon.

Lavage AVB.

20 septembre 1930. — Elimination du reste du bourbillon.

21 septembre 1930. — En bonne voie de cicatrisation.

Mme B... Marie-Rose, 41 ans,

présente le 16 septembre 1930 un panaris anthracoïde de l'annulaire gauche, évoluant depuis 5 à 6 jours.

Douleurs très vives.

Mouvements du poignet impossibles.

Insomnie.

Cerclage par 3 piqûres AVB PYO.

18 septembre 1930. — Amélioration considérable des douleurs. Sommeil revenu. Etat local peu modifié.

19 septembre 1930. — Comme la veille.

Lavage AVB PYO. Pansement AVB PYO.

27 septembre 1930. — Guérison presque parfaite.

Pommade AVB PYO.

24 septembre 1930. — Guérison. Seuls, persistent deux petits pertuis par où il ne sort plus rien.

Pommade AVB PYO.

M. D... Léon, 52 ans ,

4 novembre 1930. — Depuis 4 jours, panaris anthracôïde de la face dorsale de la deuxième phalange du médius droit.

Cerclage et injection in loco AVB.

6 novembre 1930. — Douleur l'après-midi de la piqûre. Depuis, grosse amélioration.

Lavage, pansement à la pommade AVB.

8 novembre 1930. — Formation d'un bourbillon qu'on ne peut éliminer.

Lavage.

12 novembre 1930. — En voie de guérison. Bourbillon extirpé par un petit cratère à bords nets, reposant sur une induration.

17 novembre 1930. — Cicatrisation complète.

PANARIS ANTHRACOÏDE.

Monsieur P... Marcel, polisseur,
se fait le 13 décembre 1930 une piqûre à la face dorsale de la première phalange du médius gauche. Le lendemain, apparaît un petit abcès que le blessé essaye de vider. La douleur augmente jusqu'au 16 décembre. Il se décide à consulter ce jour-là.

On lui incise un panaris anthracôïde.

La douleur diminue légèrement à la suite de l'incision pour reparaître plus vive, si bien que le blessé vient nous voir deux jours après avec un gros panaris anthracôïde suppurant peu par l'incision, très douloureux. Sans faire d'anesthésie, qui aurait été dans ce cas aussi douloureuse que l'injection elle-même, nous faisons un cerclage et un lavage de la collection.

Le 20 décembre, l'amélioration est très nette. Le pus liquide s'écoule abondamment. Il persiste un certain degré d'œdème qui se prolonge à la face dorsale de la main. La douleur a beaucoup diminué, le sommeil est revenu. Nous faisons un nouveau lavage.

Le lendemain, le doigt a très bon aspect. Il n'y a plus que des pansements à faire.

PANARIS ANTHRACOÏDE.

Monsieur F... Jacques, ajusteur,
se présente à nous le 16 décembre 1930 avec un panaris anthracôïde de la première phalange du médius droit datant de quatre jours. Nous faisons un cerclage et une injection in loco. Le 18 décembre, la douleur est assez vive mais la partie centrale du panaris est blanche; l'amélioration est nette. De nouvelles injections sont faites comme avant. Le 23 décembre, la douleur a disparu, l'évolution se fait vers l'assèchement; nous ne faisons plus que des pansements.

Le 6 Janvier, le doigt a repris son aspect normal.

PANARIS ANTHRACOÏDE

Monsieur M... 50 ans, fourreur.

après une piqûre le 12 décembre 1930, ressent une douleur progressivement croissante dans l'index droit. Lorsqu'il vient nous voir huit jours

après, le 20 décembre, nous constatons un panaris anthrocoïde de la face dorsale de la première phalange de l'index droit. Ce doigt est très augmenté de volume et le panaris a les dimensions d'une pièce de deux francs. Une partie de la face dorsale de la main est infiltrée d'œdème. Le malade par ailleurs ne dort pas.

Nous faisons un cerclage de la tuméfaction qui amène une poussée de fièvre passagère.

Le 31 décembre, la douleur est peu marquée, le sommeil est revenu. Localement, le panaris a le même volume, mais il s'est ouvert spontanément. Nous évacuons facilement le pus. La pression est à peine douloureuse. Néanmoins, nous faisons une injection *in loco*.

Huit jours après, l'état local est bon; il y a encore un peu de pus, mais très peu. Nous faisons un lavage.

Le 2 janvier 1931, lorsque nous voyons le malade pour la dernière fois, les lésions sont en voie de cicatrisation.

PANARIS ANTHRACOÏDE

Mademoiselle L... Yolande, épongeuse, se présente à nous le 8 janvier 1931 avec un panaris anthracoïde paraissant superficiel, siégeant à la face externe de la deuxième phalange du médius droit. On enlève le bourbillon à la pince.

Mais, en même temps, on observe un autre panaris anthracoïde à la face externe de la première phalange du même doigt. Il a le volume d'une grosse noisette, est très douloureux, empêchant la malade de dormir.

Nous faisons alors une injection *in loco*, qui est suivie de douleurs assez vives pendant quelques heures.

Deux jours après, les deux panaris, bien que contenant encore quelques gouttelettes de pus, sont en bonne voie. Il n'y a plus de douleur ni d'insomnie.

Après quelques pansements, l'évolution se fait vers l'assèchement et la cicatrisation.

PANARIS ANTHRACOÏDE DU GROS ORTEIL GAUCHE.

Madame A... Adélaïde, employée des postes, 48 ans, vient nous voir le 18 mai 1931 parce qu'elle souffre du pied gauche depuis quatre jours; la douleur l'empêche de dormir.

À l'examen, le gros orteil gauche présente un panaris anthracoïde à sa face dorsale, accompagné d'œdème assez marqué. Il y a une légère adénite inguinale, douloureuse à la pression.

Nous faisons une injection *in loco* et un pansement avec l'AVB anti-pyogène.

La malade souffre pendant douze heures, a de la fièvre, mais la nuit suivante est bonne.

Le 20 mai on aperçoit un petit pertuis qui permet un lavage.

Depuis, la douleur a disparu.

Le 22 nous extirpons le bourbillon et faisons de simples compresses humides.

Le 25, la guérison est complète.

HYDROSADÉNITE

Monsieur S... William, 23 ans, mécanicien.
Souffre depuis huit jours d'une douleur axillaire droite.

A l'examen de l'aisselle, nous constatons une tuméfaction inflammatoire de la taille d'une pièce de cinq francs, légèrement fluctuante, très douloureuse.

A quelques centimètres au-dessus de cette tuméfaction s'en trouve une autre plus petite.

Dans les deux, nous injectons un peu d'un mélange antivirus-bactériophage.

Deux jours après, le pus, très liquide, est complètement évacué par un petit pertuis qui se trouve au centre de l'abcès et nous en profitons pour faire un lavage de la cavité.

Le 31 décembre, l'hydrosadénite est sèche, guérie. Mais, à cinq centimètres au-dessus, nous voyons une nouvelle tuméfaction, peu douloureuse, dure, couverte d'une peau normale. Par mesure de prudence, nous faisons une injection dans cette région.

Le 3 janvier la guérison est complète.

Hydrosadénite axillaire bilatérale.

M. G... André, 35 ans.

Déjà soigné il y a 5 jours pour furoncles de la main, guéris actuellement.

Revient pour abcès tubéreux des deux aisselles, à droite du volume d'une noisette, à gauche comme une noix. Douleur, impotence fonctionnelle très marquée.

16 septembre 1930. — Cerclage bilatéral AVB PYO.

18 septembre 1930. — Le malade a beaucoup moins souffert. Les mouvements sont plus aisés. L'état local n'a pas changé.

20 septembre 1930. — Modification des deux côtés. L'induration persiste, mais en plusieurs points apparaissent des collections fluctuantes. Tout autour, sur une large surface, on note une éclosion de petits points de folliculite, gros comme des têtes d'épingles. L'amélioration fonctionnelle a continué.

Ponction et injection in loco AVB.

22 septembre 1930. — Ouverture spontanée des furoncles. Suppuration et élimination de quelques bourbillons. Les points de folliculite sont ouverts.

On panse à la pommade AVB PYO.

24 septembre 1930. — Un seul furoncle suppure encore du côté gauche; on en extrait un bourbillon.

Les autres furoncles sont guéris, remplacés par des nodosités peu douloureuses, enchassées dans la peau.

26 septembre 1930. — Suppuration tarie. Guérison.

Hydrosadénite de l'aisselle gauche.

M. L... Emmanuel, 26 ans.

19 février 1931. — Début. Apparition d'un furoncle dans l'aisselle gauche, qui s'ouvre spontanément.

31 mars 1931. — Vient consulter, souffrant depuis 8 jours, incapable de remuer le bras; il est dans un état de fatigue considérable, ne dormant plus depuis 4 nuits.

A l'examen, on voit un paquet d'hydrosadénite gros comme une noix, dans le sommet de l'aisselle. Quelques nodules sur la paroi interne. Deux gros nodules vers les bras.

Cerclage de la masse avec AVB STAPHY..

Quelques gouttes sont injectées dans chacune des petites masses.

1^{er} avril 1931. — La nuit a été bonne jusqu'à 4 heures, mais alors les

douleurs reparurent. Elles furent encore assez marquées. L'examen local montre que tous les furoncles sont ouverts.

Lavage AVB STAPHY, par les pertuis.

2 avril 1931. — Les douleurs ont complètement disparu.

Lavage AVB.

3 avril 1931. — L'aisselle est presque guérie, mais un furoncle apparaît sur la nuque. On le cerne avec AVB.

Le malade part en province.

7 avril 1931. — Le furoncle de la nuque n'a même pas suppuré. Quant à l'aisselle, tous les furoncles sont cicatrisés sauf le plus gros qui montre encore ses deux cratères.

19 avril 1931. — Guérison complète.

29 avril 1931. — Réapparition d'un furoncle presque insignifiant, pas du tout douloureux. Après badigeonnage antiseptique au mercurochrome, il était guéri au bout de quarante huit heures.

Hydrosadénite de l'aisselle gauche.

Mme B... Charlotte, 35 ans.

Depuis trois ans, souffre d'hydrosadénite. Il y a deux ans, le vaccin antistaphylococcique l'a laissée tranquille pendant deux ans.

Récidive en février dernier.

Soignée par M. Jauneau (bactériophage R. C. stock à prendre parla bouche).

11 septembre 1930. — Revient le 11 septembre. Gros paquet rouge et douloureux sous l'aisselle gauche.

Cerclage AVB PYO.

15 septembre 1930. — Incision sous anesthésie locale d'une petite collection.

Il reste néanmoins deux autres abcès peu volumineux, entourés d'une grosse induration.

Injection AVB dans ces abcès.

27 septembre 1930. — Guérison.

La malade promet de revenir si elle présente de nouvelles infections cutanées; or le 15 janvier 1931, lorsque nous quittons le service, elle n'était pas venue consulter.

HYDROSADÉNITE AXILLAIRE DROITE

Mlle J..., téléphoniste, 21 ans.

9 octobre 1930. — Se présente avec une adénite axillaire droite tout au début. A déjà été traitée pour adénite folliculaire de l'aisselle droite.

Foyer de la dimension d'un gros haricot.

Injection in loco AVB PYO.

11 octobre 1930. — Adénite droite en voie de résolution.

Pommade AVB PYO.

16 octobre 1930. — Recrudescence de l'hydrosadénite droite. Deux tuméfactions très douloureuses, du volume d'une noix chacune.

Injection du mélange AVB SPAPHY-PYO in loco.

17 octobre 1930. — Grosse accalmie des douleurs.

Ponction et pansement humide AVB PYO. Lavage.

22 octobre 1930. — En voie de guérison.

24 octobre 1930. — Guérison parfaite.

13 novembre 1930. — Revient avec une nouvelle hydrosadénite de l'aisselle.

Cerclage AVB PYO.

14 octobre 1930. — Amélioration.

Nouvelle injection AVB PYO.

16 octobre 1930. — Douleurs bien moindres. Ouverture spontanée de la collection et élimination d'un bourbillon volumineux.

- 18 novembre 1930. — Plus de suppuration. Il persiste une induration. Revue fin décembre. Pas de récivive.
Hydrosadénite de l'aisselle gauche,
Mlle B... Claudette, 23 ans.
- 21 octobre 1930. — Induration profonde, de la largeur d'une paume de main. Deux petits pertuis. Début il y a 15 jours.
Douleur très vive. Insomnie.
Injections AVB in loco, par les pertuis.
Cerclage AVB PYO.
- 22 octobre 1930. — Guérison.
- 23 octobre 1930. — Panaris sous-unguéal au début.
Cerclage AVB PYO. Injection in loco.
- 25 octobre 1930. — Liquéfaction du pus. Ponction et lavage.
- 4 novembre 1930. — Abscès tubéreux de l'aisselle gauche, tout au début (simple induration), grosseur d'une petite noisette.
Cerclage AVB PYO et injection in loco AVB PYO.
- 6 novembre 1930. — Liquéfaction du pus. Atténuation (imparfaite) des phénomènes douloureux.
Lavage AVB.
Pansement humide AVB.
- 8 novembre 1930. — L'amélioration persiste.
- 15 novembre 1930. — Guérison. Pas de nouveaux furoncles.

HYDROSADÉNITE DU SCROTUM

- M. D... Lucien, 42 ans.
Hydrosadénite du scrotum.
Malade opéré en 1926 d'une fistule à l'anus. Depuis lors souffre par poussées de petits boutons dans la région périnéo-scrotale, petits boutons qui suppurent et se disséminent.
Depuis 8 jours, il présente une tuméfaction de la grosseur d'une noix, à la base du scrotum, qui, dans toute son étendue, présente plusieurs nodosités indurées, rouges et douloureuses qui sont dans la peau et dont l'une s'est ouverte et suppure.
- 27 octobre 1930. — Injection AVB PYO dans la tuméfaction.
De même dans l'abcès fistulisé.
Pansements à la pommade AVB PYO.
- 31 octobre 1930. — La fistule est fermée et la tuméfaction a diminué des deux tiers.
Les petites hydrosadénites environnantes ont presque disparu.
- 4 novembre 1930. — Guérison parfaite sans suppuration.

INFECTIONS A GERMES ASSOCIÉS

ANTHRAX DE LA RÉGION TEMPORALE AVEC ÉRYSIPÈLE.

- M. P..., 37 ans, coiffeur,
se présente à nous le 11 décembre 1930 avec un anthrax de la région temporale droite, formant une tuméfaction volumineuse de cinq centimètres de diamètre environ.
- Douze jours auparavant était apparu un furoncle qui avait grossi, tandis que d'autres se groupaient autour du premier. Le malade souffre beaucoup et ne dort pas. Une injection du mélange antivirg bactériophage est faite in loco. Deux heures après, le malade ressent un bien-être marqué, mais le soir apparaît de l'œdème autour de l'anthrax.

La douleur est minime et le malade peut passer une bonne nuit, la première depuis six jours. Le lendemain, on fait seulement un pansement imprégné de bactériophage et d'antivirus.

Le soir, vers six heures, la douleur réapparaît mais ne présente pas les mêmes caractères qu'au début; elle est moins vive, c'est une sensation de brûlure continue à la tempe, non pulsatile.

Lorsque le malade vient nous voir le lendemain matin, nous constatons que la surface de l'anthrax est parsemée de points blancs. On sent vaguement un bourrelet à 2 cm. environ au-dessus de la tumeur. On a l'impression d'un érysipèle sans qu'il soit possible de l'affirmer. On fait 4 injections in loco.

Au bout de 24 heures, l'érysipèle est nettement caractérisé et l'impression de brûlure accusée par le malade ne paraît pas être en rapport avec l'anthrax dont la pression fait sourdre une assez grosse quantité de pus. Nous cerclons l'érysipèle par trois injections intradermiques et faisons un lavage de l'anthrax.

Les jours suivants nous assistons à la régression progressive de l'érysipèle et de l'anthrax dont le pus subit une liquéfaction progressive; quelques bourbillons superficiels sont enlevés à l'aide d'une pince de Kocher.

Le 19 décembre, c'est-à-dire huit jours après le début du traitement, les pertuis qui donnent un aspect déchiqueté à la surface de l'anthrax sont déjà en voie de cicatrisation; les ganglions diminuent progressivement de volume, l'état général est excellent.

Lorsque nous voyons le malade pour la dernière fois, le 8 janvier 1931, la cicatrisation est presque parfaite; il reste seulement une petite surface d'un centimètre carré environ où la peau n'est pas encore complètement redevenue normale, mais nous prévoyons qu'il n'y aura aucune cicatrice visible.

PANARIS SOUS-CUTANÉ

Mademoiselle Z... Carmen, 18 ans, domestique.

Souffre depuis huit jours d'un panaris sous cutané des deux dernières phalanges de l'index gauche. Pas de piqure connue.

Lorsque nous la voyons, le 6 janvier 1931, l'index gauche est gros, rouge, douloureux. La douleur entraîne de l'insomnie. Le doigt est demi fléchi, mais il n'y a pas d'atteinte de la gaine. A la face palmaire, on constate un petit pertuis entre la première et la deuxième phalanges.

En raison du siège du panaris et jugeant que le traitement serait douloureux, nous faisons une anesthésie du doigt à l'aide de deux injections de novocaïne à la face dorsale de la première phalange, ce qui nous permet de faire pénétrer antivirus et bactériophage profondément. Le lendemain, la douleur est moins vive, mais l'état local est le même, si bien que nous employons la même technique que la veille.

Vu 24 heures après, le doigt est moins gros, moins rouge, et surtout indolore. La malade a passé une excellente nuit. Le pus liquide s'écoule par le pertuis. Les mouvements de flexion et d'extension, quoique limités, se font sans douleur. Nous faisons un simple pansement, ainsi que les jours suivants où nous assistons à l'évolution vers l'assèchement et la disparition des symptômes.

TOURNIOLE

Monsieur B... Julien, 45 ans, ajusteur, à la suite d'une piqure avec un crochet de cuivre, présente, le 19 décembre 1930, un début de tourniole.

Nous faisons une anesthésie en bague avec de la novocaïne à un pour

cent, selon la technique habituelle ce qui nous permet de cercler la tourniole avec le mélange antivirüs bactériophage.

Lorsque nous revoyons notre malade, le 30 décembre, son doigt est normal.

Madame T... Marie, 51 ans, présente le 27 décembre 1930 une petite tourniole datant de deux jours et occupant la partie latérale externe de la dernière phalange de l'index droit.

Nous faisons une injection in loco qui suffit à amener la guérison.

PANARIS MULTIPLES

Mademoiselle D... Yvonne, 19 ans, vendeuse,

nous consulte le 20 mars 1931 pour un panaris commissural du pouce gauche, très douloureux. On constate en même temps une petite collection purulente assez superficielle à la face postérieure du talon gauche. Il faut noter que cette malade a eu, il y a 15 jours, un panaris de la pulpe du médius droit, qui a été incisé chirurgicalement.

Deux injections sont faites respectivement dans le panaris et dans l'abcès, sans anesthésie préalable, mais après évacuation du pus par ponction.

Trois jours après, le panaris est guéri. Nous sommes surpris de la guérison; il n'est plus douloureux au toucher et forme seulement une saillie appréciable, mais sèche.

Au talon, le pus est liquéfié. Cependant, nous devons faire une nouvelle injection in loco après évacuation de la collection.

Mais depuis 24 heures, est apparu un nouveau panaris siégeant à la face palmaire de la commissure entre annulaire et auriculaire droits. La douleur est très vive. La tuméfaction est rouge, chaude, et s'accompagne d'œdème des racines des doigts. Il existe une adénopathie axillaire douloureuse. La malade n'a pas dormi la nuit dernière. Nous faisons une injection in loco de un centimètre cube de mélange antivirüs-bactériophage et donnons par voie buccale deux ampoules du même mélange.

48 heures après le pus est bien collecté sous la peau qu'il distend. Il n'est plus douloureux. Le sommeil est revenu. L'œdème a notablement diminué.

Nous faisons alors une petite incision avec un vaccinostyle; nous évacuons le pus, mais nous apercevons un pertuis conduisant dans une vaste collection siégeant du côté dorsal de la main. En pressant sur la face dorsale, le pus sort par le pertuis.

Un lavage copieux est fait, suivi d'un pansement.

Le jour même nous constatons l'apparition d'un abcès anthracôïde à la face externe du petit doigt droit, qui nécessite une injection in loco.

Quant au talon, il est en bonne voie de guérison.

Nous prélevons du sang pour la recherche d'antiphages (1). Deux jours plus tard, le panaris en bouton de chemise est complètement guéri, l'œdème a disparu.

L'abcès anthracôïde est très amélioré, moins douloureux. Il n'a pas empêché le sommeil. Nous faisons in loco une nouvelle injection.

Quelques jours plus tard ayant découvert dans le sang la présence d'un antiphage staphylococcique direct, nous commençons à faire de l'autohémothérapie; douze injections sont faites. La malade n'a pas présenté de nouvelles infections staphylococciques.

Notons ici la ténacité des infections, leur sensibilité au traitement qui les fait radicalement disparaître, malgré la présence d'antiphages directs.

(1) La recherche des antiphages a été faite dans le laboratoire de Dr Pierre ROSENTHAL.

ADENO-PHLEGMON DE L'AISSELLE

M. C... Jean, imprimeur.

Présente le 20 décembre 1930 une tuméfaction inflammatoire axillaire droite, ayant environ la grosseur d'une noix, entourée d'un placard rouge de la dimension d'une paume de main.

Le début des symptômes remonte à un mois environ, caractérisé par une poussée de furonculose ayant surtout atteint les avant-bras et le cou. Le traitement avait consisté en applications locales de pommade au collargol. Les furoncles avaient disparu laissant à leur suite une adénopathie douloureuse de l'aisselle droite.

Le malade avait cependant repris son travail au bout d'une quinzaine de jours.

Or, depuis dix jours, la douleur axillaire augmente et les phénomènes inflammatoires progressent, obligeant le malade à consulter.

Nous faisons un cerclage de la région intéressée et une injection dans la tuméfaction.

Trois jours après, l'amélioration est considérable; le placard œdémateux a presque complètement disparu, l'assèchement est presque complet. Il persiste seulement une induration de la dimension d'une petite paume, non douloureuse et simplement justiciable de quelques pansements.

ABCÈS DU SEIN.

M. L... Pierre, imprimeur,

vient nous consulter le 24 décembre 1930 pour un abcès périaréolaire du sein gauche. Le début a été en apparence spontané il y a six à sept jours. Il n'y a pas de symptômes de gale.

Lorsque nous voyons le malade, l'abcès a les dimensions d'une pièce de cinq francs, la douleur est assez vive sans toutefois entraîner beaucoup d'insomnie. L'adénopathie axillaire est marquée.

Une injection in loco est faite selon la technique habituelle, en enfonçant l'aiguille obliquement pour pénétrer au centre de la collection.

Le 26 décembre, la douleur a beaucoup diminué, l'aspect local est satisfaisant. L'abcès est ouvert, le pus s'écoule. Un lavage évacue le pus formé.

Le 30 décembre, la douleur a complètement disparu.

Localement, on constate une induration de trois centimètres de diamètre environ. La peau est simplement rosée, non douloureuse; l'adénopathie axillaire persiste indolore. Lorsque nous voyons le malade pour la dernière fois, la peau a repris son aspect normal. Seule la palpation montre une induration de un centimètre et demi de diamètre environ.

ABCÈS ANAL.

M. F... Armand, comptable,

nous consulte le 6 janvier pour un abcès anal dont le début remonte à 5 jours.

Les dimensions de l'abcès sont celles d'une grosse noix; il est rouge, superficiel.

Nous faisons une seule injection in loco.

Deux jours après, l'abcès est vidé, sec, non douloureux, guéri.

KYSTE INFECTÉ.

M. D... Marcel, 31 ans, charron,
se présente à nous le 16 décembre 1930 avec un kyste infecté de la région sous-ombilicale, entouré d'une réaction inflammatoire de la largeur d'une paume de main.

Nous faisons un cerclage et une injection in loco.

Le lendemain, le kyste s'est ouvert spontanément, la matière sébacée et le pus s'écoulent. Nous faisons un lavage de la cavité.

La plaie par où s'est écoulé le pus se ferme progressivement, ne nécessitant que des pansements.

Vu le 30 décembre pour la dernière fois. La région est à peine rosée, il y a une zone indurée de un centimètre et demi de diamètre.

LYMPHANGITE

Mlle A... Marie-Louise, 16 ans, perlière, présente le 17 mars 1931 une plaque douloureuse de lymphangite à la face dorsale du poignet droit, ayant les dimensions d'une petite paume de main. Une autre plaque de même dimension siège à la face externe du tiers supérieur de l'avant-bras droit. L'aisselle est douloureuse sans qu'on y puisse déceler de ganglions. Il n'y a pas non plus de ganglion épitrochléen.

Cette lymphangite est survenue à la suite d'une plaie infectée siégeant à la face dorsale de la première phalange de l'index droit.

Nous faisons uniquement des pansements avec le mélange antivirus-bactériophage.

Trois jours plus tard, la douleur avait complètement disparu et l'inflammation était à peine visible.

Un nouveau pansement fait tout disparaître.

INFECTIONS STREPTOCOCCIQUES.

ERYSIPÈLE DE LA FACE.

Mme G... Juliette, 31 ans, employée de bureau, vient nous consulter le 25 avril 1931 pour un érysipèle de la face, dont le début remonte au dix-huit avril; il a été marqué par l'apparition de fièvre, de céphalée, de malaises, en même temps que la malade avait l'impression d'être enrhumée. Deux jours plus tard, apparaissait une petite rougeur à l'angle interne de l'œil gauche, rougeur douloureuse, donnant une sensation de cuisson assez vive, entraînant l'insomnie. Au bout de 24 heures, la malade s'aperçoit que son nez est tuméfié, rouge, douloureux.

Lorsque nous voyons la malade, nous constatons en effet que le nez est très augmenté de volume. La peau est rouge, tendue, luisante. Latéralement, la plaque envahit la moitié interne des deux yeux et les pommettes où l'on sent la saillie d'un bourrelet. Il y a des ganglions sous-angulo-maxillaires des deux côtés et une adénopathie prétragienne bilatérale.

Nous cerclons l'érysipèle par trois injections et prescrivons l'ingestion du contenu de deux ampoules d'antivirus-bactériophage. La malade revient nous voir deux jours plus tard. Le nez est redevenu normal, mais les paupières sont boursoufflées, et le front présente une petite région simplement rosée.

Nous faisons un pansement avec antivirus bactériophage. Les jours suivants nous assistons à la rétrocession rapide de tous les symptômes.

ERYSIPÈLE DE LA FACE.

Mme B... Henriette, fille de cuisine, est prise le 2 mars 1931 par de la fièvre et un violent mal de gorge. Deux jours après, dans la nuit, elle ressent une douleur assez vive au pavillon de l'oreille droite, au niveau d'une petite érosion eczémateuse. La douleur augmente, tandis que l'oreille devient rouge, tuméfiée. Puis l'inflammation gagne la joue droite. L'affection est alors soignée par des injections de vaccin antipyogène, mais celles-ci ne paraissent pas avoir eu beaucoup d'action.

La malade vient nous trouver le 12 mars 1931, donc six jours après le début de l'infection. Nous constatons à la pommette droite une plaque érysipélateuse un peu plus grande qu'une pièce de cinq francs et limitée par un bourrelet qui gagne, en dedans, la peau latérale du nez, en bas le sillon nasogénien, en haut la paupière inférieure.

Par ailleurs, on remarque à la partie supérieure du front une rougeur qui n'est pas encore bien caractérisée, mais qui est douloureuse à la pression et spontanément.

Il y a une adénopathie sous-angulo-maxillaire et cervicale à droite.

Nous faisons un demi cerclage par deux injections à la limite inférieure et à la limite interne de la plaque siégeant sur la pommette droite.

Le lendemain, l'érysipèle s'est étendu, il a passé entre les deux injections, à un centimètre des points de pénétration de l'aiguille.

Nous faisons alors un cerclage complet et donnons à boire le contenu de deux ampoules d'antivirus et de bactériophage. Un pansement est fait avec le mélange habituel.

Le soir, la malade a de la fièvre, elle passe une mauvaise nuit.

Le lendemain, la face, au dire de la malade, était toute gonflée. La

réaction focale paraît avoir été très intense. Un médecin appelé chez la malade lui conseille d'entrer à Claude Bernard, entrée qu'elle refuse.

Le médecin revient le lendemain, et est complètement stupéfait de voir l'érysipèle réduit à une petite rougeur siégeant à la racine du nez.

Depuis, l'amélioration n'a cessé de se produire, et la malade a pu se lever trois jours après.

M. B..., manœuvre, 35 ans.

Ce malade présente le 15 mai 1931 une plaque érysipélateuse qui intéresse les deux pommettes, le nez et les deux paupières inférieures.

Le début remonte à 48 heures auparavant.

Le malade a de la fièvre, il n'a pas d'appétit, ne dort pas et se plaint de souffrir du cou, où l'on note une adénopathie sous angulo-maxillaire bilatérale.

Nous faisons un pansement humide avec le mélange antivirüs-bactériophage antipyogène.

Le 16, les paupières ne sont plus enflées, mais les pommettes sont encore rouges. La nuit a été bonne. Nouveau pansement.

Le 18, amélioration; la région intéressée est simplement rosée.

Le 20, la guérison est complète.

Vu: LE PRÉSIDENT
LENORMANT

Vu: LE DOYEN
BALTHAZARD

Vu ET PERMIS D'IMPRIMER
LE RECTEUR
DE L'ACADÉMIE DE PARIS
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ALDERSHOFF. — Recherches *in vitro* concernant la nature de l'Antivirus de Besredka. — *Nederl. Tijdschr. v. gén.*, t. LXXIII, 1929.
- BARG (G.-S.). — Studien über die biologischen Eigenschaften der Filtrate nach Besredka II. Versuche zur Analyse der immunisierenden Vorrkung der Staphylokokken-Filtrate. — *Contrib. für Bakter. Puras und Infek.*, 1928.
- BERTARELLI (E.). — Theoria e realidade nas applicações do Antivirus e a desinfecção biologica. — *Arch. Biol.*, n° 144.
- O problema do Bactériophage nas suas relações com a medicina. *Arch. Biol.*, n° 150.
- BESREDKA (A.). — Immunisation locale. Pansements spécifiques. — Paris, 1925.
- Etudes sur l'immunité dans les maladies infectieuses, Paris, 1928.
- Lokale Immunisierung durch Antivirus. — *Die med. Welt.*, 1928.
- Antivirustherapie. — Paris, 1920.
- Caractères des Antivirus. — *Bull. Inst. Pasteur*, XXVIII, 31 janvier 1930 et 15 février 1930.
- BIZARD (L.) et SAIAS (L.). — Un cas de furonculose avec anthrax datant de six ans, guéri par le Bactériophage de d'HÉRELLE. — *Journ. de méd. de Paris*, n° 27, 4 juillet 1929.
- BLUM (P.) et PEYRE (E.). — Traitement de l'acné par le Bactériophage. — *Bull. Soc. Dermat. et Syph.*, n° 1, 29-35.
- BORDET. — Bactériologie.
- BORDET et CIUCA. — Déterminisme de l'autolyse microbienne transmissible. — *Soc. Biol.*, t. LXXXIV, p. 276.
- Obtention du principe lytique. — *Soc. Biol.*, t. LXXXIII, p. 1293.
- BOULGAKOW (N.). — Sur des races de Bactériophages virulentes pour Bactérium Prodigiosum. — *Soc. Biol.*, t. CII, p. 981.
- BRONFENBRENNER (J.). — Further evidence of the resistance of Bacteriophage to alcohol. — *Proceed. Soc. for. exper. Biol. and Med.*, XXIV, n° 4, janvier 1927.
- BURNET (F.-M.) and Mc KIE (M.). — Type differences between Staphylococcal Bacteriophages. — *Austr. J. exp. Biol. and Med. Sc.*, 1929, analysé dans *Phys. Abst.*, 1929, p. 326.
- BURNET (F.). — « Smooth rough » variation in bacteria, in its relation to Bacteriophages. — *Journ. of Path. and Bacter.*, XXXII.
- Further observations on the nature of bacterial resistance to Bacteriophage. — *Journ. of Path. and Bacter.*, XXXII.
- CARSKY (K.). — Ueber Besredkas Antivirus. — *Bratisb. Schar. L.*, 1928, III.
- CEPPI (E.). — Infection staphylococcique grave rapidement enrayée par l'Antivirus. — *Schweiz. méd. Woch.*, n° 49, 1929.
- CHAILLOT (L.). — Etude *in vitro* sur les Antivirus. — *Soc. Biol.*, t. CIII, p. 122 et 206.
- CHIKLANOFF. — Contribution à l'étude de la spécificité des Antivirus. — *Soc. Biol.*, t. XCVIII.

- CLARK (P.-F.) and CLARK (A.-S.). — A. Bacteriophage activo against a virulent hemolytic Streptococcus. — *Proceed. Soc. for exper. Biol. and Med.*, XXIV.
- COCHARD. — La Bactériophagothérapie. État actuel de la question. — Thèse, Paris 1930.
- CRUZ (J. da C.). — Action antilytique du sérum antibactérien dans la lyse par le Bactériophage. — *Soc. Biol.*, t. XCV (Soc. brésilienne), p. 1006 et 1457.
- DUTTON (L.). — Role of Bacteriophage in Streptococcus infections : an interpretation of certain cultural characteristics. — *Journ. Infect. Diseases*, XXXIX.
- EDGARDO BARBANTI SYLVA. — Azione di alcuni antivirus sul decorso delle infezioni. — *Bollettino dell' Inst. sien. micr.*, IX, 1930.
- ELIAVA (G.). — Au sujet de l'adsorption du Bactériophage par les leucocytes. — *Soc. Biol.*, t. CV, 20 décembre 1930, p. 829.
- EPSTEIN (T.) et FEJGIN (B.). — Sur la résistance des Staphylocoques hémolysants vis-à-vis du Bactériophage spécifique. — *Soc. Biol.*, t. XCV (Soc. polonaise), p. 908.
- FABRY (Paul). — Devenir du Bactériophage en présence d'une bactérie lysable. — *Arch. intern. méd. exp.*, 1929.
- FAREMENKO (W.-G.). — Contribution au traitement des affections staphylococciques par l'Antivirus de BESREDKA. — *Recueil des trav. de l'Inst. Dermat. Vén. de Stawropol*, 1929.
- FUKUDA (Y.). — Ueber die Ausbildung Bakteriophagenfester Bakterien. *Zeitch. f. Sorsch.*, I. III, 27.
- Untersuchung über die Reinzüchtung von Bakteriophagen. — *Zeitschr. Immun. und exp. Ther.*, LX, 29.
- GARRY (G.). — Beitrag zur Antivirus Behandlung nach BESREDKA — *Thérapie des Gegenwarts*, Mars 1930, p. 110.
- GERARDS (J.). — Untersuchung der phagozytierenden Kraft der Leukozyten unter dem Einfluss des Bakteriophagen. — *Centrabl. f. Bak. Parasit, etc.*, CXI, 29.
- GODKEWITCH (M.). — Sur les modifications du sang des malades atteints d'érysipèle traités par l'Antivirus de BESREDKA. — *Soc. Biol.*, t. XCIX, 1928, p. 1198.
- GOHS (W.) und JACOBSON (I.). — Ueber die Lysoresistenz une Lyso-genität der sekundären Kulturen beim d'Herellschen Phänomen. — *Zeitsch. f. I. und Sorsch*, XLIX, 26.
- GOSSET. — Injections intraveineuses de Bactériophage. — *Soc. Chirurg.*, 6 novembre 1929.
- GOVERNEUR-DAVIOUD. — Septicopyohémie à Staphylocoque doré guéri par le Bactériophage intraveineux. — *P. M.*, 30 octobre 1929, p. 1413.
- GOUZARTCHIK, GLARNER (V.). — Etude *in vitro* des Antivirus. — *Soc. Biol.*, t. CII, 14 décembre 1929.
- GRAIN (R.). — Mastoïdite et Antivirusthérapie. — *P. M.*, décembre 1930, p. 1681.
- GRATIA (A.) et JAUMAIN (D.). — Réaction de fixation de l'alexine et spécificité antigénique des principes lytiques. — *Soc. Biol.*, t. LXXXVII, p. 99.

- GRATIA (A.). — Phénomène de TWORT et Bactériophagie. — *Soc. Biol.*, t. CV, 18 octobre 1930, p. 219.
- Le traitement des infections à staphylocoques par le Bactériophage et les mycolysats staphylococciques. — *Soc. Chirurg.*, 1930, I, p. 245, n° 9.
- Sur l'identité du phénomène de TWORT et du phénomène de D'HÉRELLE. — *Ann. Inst. Past.*, XLVI, janvier 1931.
- GRIGORIEFF (A.). — Sur le mode d'iractivation des Bactériophages. — *Soc. Biol.*, XCVI, 30 avril 1927, p. 1141.
- HALPHEN (E.) et DJIROPOULOS (N.). — Traitement abortif des phlegmons de l'amygdale par le bactériophage. — *P. M.*, 21 janvier 1931, p. 100.
- HAUDUROY (P.), CAMUS (P.) et DALSAN. — Le traitement des infections à Staphylocoques par le Bactériophage de D'HÉRELLE. — *P. M.*, XXXIV, 22 septembre 1926, p. 1195.
- D'HÉRELLE (F.). — Le Bactériophage et son comportement. — Paris, Masson, 1926.
- Unicité du Bactériophage. — Sur la lysine du Bactériophage. — *Soc. Biol.*, t. LXXXV, p. 701.
- HERMANN (O.) et SCHIRO (S.). — Ist das sogenannte Antivirus von BESREDKA spezifisch und atoxisch? — *Zeitschr. f. Immun.*, LX, 1929, p. 450.
- JACQUEMAIRE. — Anesthésie locale et Bactériophagie. — *Soc. Chir.*, 18 juin 1930, LVI, p. 842.
- JASIENSKY (J.). — Essais d'application des Bactériophages en chirurgie. *Polska Gazeta Scharska*, VI, n° 4.
- JUNGEBLUT (C.) et SCHULTZ (E.). — Studies on the sensitizing properties of the Bacteriophage. — *Journ. exp. Med.*, XLIX, 29, p. 127.
- KANDIBA et DADORSKI. — Sensibilité du chat vis-à-vis du Streptocoque; immunisation locale. — *Soc. Biol.*, t. C., p. 563.
- KISSINE (P.) et BAZILUSKAIA (L.). — Du mécanisme de l'immunité de l'œil. — Spécificité des Antivirus et leur mode d'action. — *Soc. Biol.*, XCIX, 1928, p. 1287.
- LARKUM (N.). — Bactériophage treatment of Staphylococcus infections. — *Journ. of Infect. Diseases*, XLV.
- Local immunization and Antivirus. — *Amer. Journ. of Public Health*, sept. 1929, XIX.
- LAVAL (P.) et URBAIN (Ach.). — Contribution à l'étude des Antivirus *in vitro*. — *Soc. Biol.*, t. XCVIII, 7 janvier 1928.
- LE BOURDELLES et SEDALLIAN. — Immunologie. — Paris, Doin et Cie, 1930.
- LEVENT. — Le Bactériophage. — Applications thérapeutiques. — *Gazette des Hôp.*, 28 août 1926, p. 1112.
- LUKASJUK. — Ueber das Wesen des Streptokokenantivirico. — *J. mikrobiol. pathol. infekzionisch bobsnej.*, 1929-6.
- LUTZ (G.). — Die Brauchbarkeit des Antivirus Bouillon nach BESREDKA. — *Münch. med. Wochenschr.*, LXXV, 20 janvier 1928.
- MOURE (P.). — Le traitement des furoncles, des anthrax et des hydros-adénites par les injections du mélange Bactériophage-Antivirus. — *Soc. Chirurg.*, 16 mai 1931.

- MUNCKENFUSS (Ralph S.). — Studies on the Bacteriophage of D'HÉRELLE, XII. Concerning the production of plaque from bacterial cultures. — *Stud. from the Rockefeller Institute*, LXIX, 1929, p. 27.
- Studies on the Bacteriophage of D'HÉRELLE, XI. — An inquiry into the mode of action of antibacteriophage serum. — *Studies from the Rockefeller Institute*, LXIX, 1929, p. 13.
- PETIT DE LA VILLÉON. — Bactériophage et chirurgie. — *Soc. méd. de Paris*, 24 janvier 1931.
- PROCA (G.). — Sur la résistance du principe lytique au bichlorure de mercure. — *Soc. Biol.*, XCVI, 7 mai 1927, p. 1244 (Soc. roumaine).
- RAIGA. — Une cause d'insuccès du traitement par le Bactériophage de D'HÉRELLE. — *Journ. des Praticiens*, n° 48, 1^{er} décembre 1929, p. 794.
- Traitement des furoncles et des anthrax par le Bactériophage de D'HÉRELLE. — *P. M.*, 9, février 1929, n° 12.
- Trois cas de phlegmons d'origine dentaire guéris pas la Bactériophage de D'HÉRELLE. — Extraction secondaire de la dent. — *Soc. Chir.*, avril 1929.
- Traitement des mastites aiguës de l'allaitement par le Bactériophage de D'HÉRELLE. — *P. M.*, 8 février 1930, p. 197.
- Traitement par le Bactériophage de D'HÉRELLE des panaris et plaies infectées des doigts et de la main. — *Progrès Médical*, n° 10, 9 mars 1929.
- RASKIN (M.-B.). — De l'immunisation locale d'après le procédé de BESREDKA. — *Wratchebnoïe Dich.*, 31 janvier 1927.
- RAZEMON — Prophylaxie des complications pulmonaires de la chirurgie abdominale. — *Soc. Biol.*, t. CII, p. 797.
- RENAUX (E.). — Sur l'Antivirus staphylococcique. — *Soc. Biol.* (belge), t. CIV, p. 129, 29 mars 1930.
- ROSENTHAL (P.). — Contribution à l'étude des Antiphages. — *Soc. Biol.*, t. XCIX, p. 1211; t. C, p. 1019.
- Bactériophage de la gourme des chevaux et de la mammite contagieuse de la vache. — *Soc. Biol.*, t. CII, p. 299.
- Nouvelle technique d'obtention de Bactériophages. — *Soc. Biol.*, t. CV, p. 351.
- Association Antivirus-Bactériophage. — *Soc. Biol.*, t. CII, p. 735.
- Bactériophage ou Antivirus? — *P. M.*, 24 mars 1930, p. 705.
- SAUVE. — A propos de la thérapeutique par le Bactériophage. — *Soc. Chir.*, 1^{er} mai, 1929, 20 novembre 1929, 5 mars 1930.
- La Bactériophagie chirurgicale. — *Revue méd. française*, n° 8, décembre 1930.
- SAUVE et JACQUEMAIRE. — Technique et résultats du Bactériophage au point de vue chirurgical. — *P. M.*, 27 novembre 1929, p. 1548.
- SCHWARTZMAN (G.). — A powerful Bacteriophage against hemolytic Streptococci of erysipelas origin. — *Proceed Soc. for exp. Biol. and Med.*, XXV, octobre 1917.
- Studies on Streptococcus Bacteriophage: I. A powerful lytic principle against hemolytic Streptococci of erysipelas origin. — *Journ. experim. Med.*, XLVI, 1^{er} septembre 1927.
- SCHWEINBURG (F.). — Versuche zur Erklärung der Antivirus Wirkung. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, XLI, 12 janvier 1928.
- SERLIE. — Existence d'une lysine produite par la Bactériophage. — *Soc. Biol.*, 16 février 1929.

- SERTIC (V.). — Procédé d'obtention de variantes du Bactériophage adaptées à lyser des formes bactériennes secondaires. — *Soc. Biol.*, t. C., 2 mars 1929, p. 612.
- Origine de la lysine d'une race de Bactériophages. — *Soc. Biol.*, t. C., p. C., p. 477.
- Races virulentes pour les Streptocoques. — *Soc. Biol.*, t. CII, p. 982.
- SMITH (G.-H.). — Bactériophage and Phagocytosis. Effect on resistant and dead bacteria. — *Journ. Immunology*, XV, n° 2, mars 1928, p. 125.
- TAVERNIER. — Le Bactériophage intraveineux dans l'ostéomyélite aiguë. — *Soc. Chir. de Lyon*, 27 mars 1930.
- THÉVENARD. — La thérapeutique bactériophagique en pratique courante. — *Soc. de Méd. de Paris*, 7 mars 1930.
- TZCKHNOWITZER (M.), GOLDENBERG (I.) et TZOUVERKALOV (D.). — Contribution à l'étude des Antivirus *in vivo*. — *Soc. Biol.*, XCVIII, 11 février 1928.
- URECH (E.) et PACHE (H.). — Contribution à l'étude des sérums antibactériophages. — *Schweiz. med. Wochenschr.*, LVI, 27 mars 1926.
- VIGNES (H.). — Rôle de la peau dans l'immunité : notion de l'immunité locale. — *Progrès méd.*, 20 avril 1929, p. 690.
- WASSILIEVA, ZWRIGRODSKA et MARCHOVA. — Du traitement de l'érysipèle par l'Antivirus Besredka. — *Soc. Biol.*, t. XCVIII, 1928, p. 112.
- WEISS (E.). — The Bacteriophage-Antibacteriophage reaction. — *Journ. Immunology*, XIII, n° 4, avril 1927, p. 301.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	19
--------------------	----

CHAPITRE I^{er}

Considérations générales sur l'immunité :	
Théorie des anticorps, de BORDET.....	21
Théorie de BESREDKA.....	23
Théorie de D'HÉRELLE	24

CHAPITRE II

Le Bactériophage. —	
Généralités Historique	26
Définition.....	27
Le phénomène de bactériophagie :	
en milieu liquide	27
sur milieu solide	27
Reproduction du bactériophage.....	28
Spécificité du bactériophage.....	28
Virulence du bactériophage.....	28

CHAPITRE III

Le bactériophage dans la thérapeutique	29
Conditions d'application thérapeutique de la bactériophagie	29
Comment obtenir un bactériophage actif vis-à-vis d'une bactérie donnée?.....	29
Comment exalter la virulence d'un bactériophage donné?... ..	31
L'adaptation	32
Le pouvoir opsonique	33

CHAPITRE IV

Les principales causes de bactériophagothérapie :	
§ 1. — Les Antiphages	35
Définition	35
Historique. — Propriétés.....	35
Recherche du pouvoir antiphage.....	35
Diverses sortes d'antiphages :	
antiphages directs	36
antiphages indirects.....	37

Fréquence et importance respectives des diverses sortes d'antiphages :	
Nature des antiphages	38
Origine des antiphages	39
Conclusions	40
Comment lutter contre les antiphages?.....	41
Contre les antiphages directs.....	41
Contre les antiphages indirects	41
§ 2. — Les cultures secondaires.....	42
La récurrence.....	42
Causes des récurrences.....	43
Comment lutter contre la culture secondaire?.....	44
Comment l'éviter?.....	44
Comment faire disparaître les bactéries résistantes?	44

CHAPITRE V

Considérations sur les avantages et les inconvénients des différentes voies d'introduction du bactériophage	
L'injection sous-cutanée à distance	46
L'injection locale.....	47
L'injection intra-musculaire	48
L'ingestion	48
Le pansement	49
L'antiphylaxie	49
Conclusion	50

CHAPITRE VI

Les Antivirus.....	52
Qu'entend-on par antivirus?.....	52
Propriété des antivirus.....	52
Action inhibitrice sur le développement des bactéries correspondantes.....	52
Action spécifique.....	53
Affinité des antivirus.....	53
Préparation des Antivirus.....	54
Les antivirus en thérapeutique.....	55

CHAPITRE VII

Considérations sur les différentes voies d'introduction des antiviruses :	
Le pansement.....	57
L'injection sous-cutanée	57
L'injection intra-veineuse	58

CHAPITRE VIII

L'association antivirus-bactériophage.....	59
L'association est-elle possible?.....	59
Dans quelles conditions l'association antivirus-bactériophage doit-elle être réalisée?.....	60
Choix de la voie d'introduction du mélange antivirus-bacté- riophage.....	61
L'injection locale	61
Furoncles.....	61
Anthrax	61
Panaris	62
Erysipèles.....	63
Acné pustuleux	63
Nombre d'injections	63
Rythme des injections	63
Doses.....	64
Réactions	64
Incompatibilités	64
L'ingestion	64
Le pansement	64

CHAPITRE IX

L'association antivirus-bactériophage et l'immunité dans les infections cutanées à germes pyogènes.....	65
CONCLUSIONS	67
OBSERVATIONS	70

715